



THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

AUWETER et al.

Serial No. 09/988,109

Filed: November 19, 2001

Art Unit: 1615

Examiner: Unknown

For: PRODUCTION OF SOLID PREPARATIONS OF WATER-SOLUBLE,  
SPARINGLY WATER-SOLUBLE OR WATER-INSOLUBLE ACTIVE  
COMPOUNDS

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents  
and Trademarks  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 101 29 713.0 and 100 59 213.9

Filed: June 22, 2001 and November 29, 2000

A certified copy of each of the priority documents is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF

Herbert B. Keil  
Reg. No. 18,967  
Attorney for Applicants

1101 Connecticut Avenue, N.W.  
Washington, D.C. 20036  
(202) 659-0100  
HBK/mks

# 26A 4/1615  
RECEIVED  
DEC 20 2001  
TECH CENTER 1600/2900

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 101 29 713.0

**Anmeldetag:** 22. Juni 2001

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen  
wasserlöslicher, schwer wasserlöslicher oder  
wasserunlöslicher Wirkstoffe

**IPC:** A 23 L, A 23 K, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. November 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wallner

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens  
5 eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs durch
  - 10 a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
  - 15 b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion  
und
  - 20 c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung fester Zubereitungen  
25 mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, dadurch gekennzeichnet, dass man im Verfahrensschritt a) mindestens einen der oben genannten  
30 Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids dispergiert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es  
35 sich beim Dispergierschritt a) um die Herstellung einer Suspension mindestens eines festen Wirkstoffs in einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids handelt.
- 40 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die im Verfahrensschritt a) hergestellte Suspension vor der Ausflockung mahlt.

## 2

5. 4Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispergieren in der Stufe a) folgende Schritte enthält:
- 5 a<sub>1</sub>) Lösen eines oder mehrerer schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher Wirkstoffe in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder
- 10 a<sub>2</sub>) Lösen eines oder mehrerer schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher Wirkstoffe in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel und
- 15 a<sub>3</sub>) Mischen der nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltenen Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, wobei die hydrophobe Phase des Wirkstoffs als nanodisperse Phase entsteht.
- 20 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Ausübung von Verfahrensschritt a<sub>2</sub>) das mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel vor der Ausflockung des Schutzkolloids abdestilliert.
- 25 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man im Verfahrensschritt b) die Flockung auslöst durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert, der im Bereich des isoelektrischen Punktes des als Schutzkolloid verwendeten Proteins liegt.
- 30 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schutzkolloid Casein oder ein Caseinat verwendet.
- 35 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich dabei um die Herstellung Carotinoidhaltiger Trockenpulver handelt.
- 40 10. Verfahren nach Anspruch 9 zur Herstellung von Trockenpulvern, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinonon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) ein oder mehrere Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C löst,
  - b) die erhaltene Lösung mit einer wäßrigen Casein- oder Caseinat-Lösung mischt,
  - c) das Casein oder Caseinat zusammen mit dem Carotinoid bei einem pH-Wert der Dispersion ausflockt, der im Bereich des isoelektrischen Punktes von Casein oder Caseinat liegt,
  - d) den ausgeflockten Feststoff vom Wasser und vom Lösungsmittel abtrennt und trocknet.
12. Feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11.
13. Feste Zubereitungen nach Anspruch 12, enthaltend mindestens einen, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoff.
14. Feste Zubereitungen nach einem der Ansprüche 12 oder 13 mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 80 Gew.-%.
15. Feste Zubereitungen nach einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Carotinoid-haltige Trockenpulver handelt.
16. Trockenpulver nach Anspruch 15, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.
17. Verwendung der festen Zubereitungen, definiert gemäß Anspruch 12, als Zusatz zu Lebensmitteln, Tierfuttermitteln, Pharmazeutika und/oder kosmetischen Zubereitungen.

## 4

18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die festen Zubereitungen in Form öliger Suspensionen einsetzt.
- 5 19. Verwendung der festen Zubereitungen, definiert gemäß Anspruch 12, zur Herstellung öliger Suspensionen.
- 10 20. Ölige Suspensionen, enthaltend als disperse Phase mindestens einen, von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhüllten, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoff, mit der Maßgabe, dass die öligen Suspensionen keine wasserlöslichen Vitamine enthalten.
- 15 21. Ölige Suspensionen nach Anspruch 20, enthaltend als disperse Phase feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, 20 schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, die erhältlich sind durch
- 25 a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
- 30 b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion
- 35 c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.
- 40 22. Ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 20 oder 21 mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der öligen Suspension.
- 45 23. Ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 20 bis 22, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Carotinoid aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.

## 5

24. Carotinoid-haltige ölige Suspensionen nach Anspruch 23 mit einem Wassergehalt von 0,1 bis 6 Gew-%.
- 5 25. Carotinoid-haltige ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Partikelgröße der festen Phase im Bereich von 0,1 bis 100 µm liegt.
- 10 26. Carotinoid-haltige ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Carotinoid in amorpher oder teilamorpher Form vorliegt.
- 15 27. Carotinoid-haltige ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein proteinhaltiges Schutzkolloid oder eine modifizierte Stärke als Schutzkolloid enthalten.
- 20 28. Ölige Suspensionen, enthaltend als disperse Phase feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, die erhältlich sind durch
- 25 a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
- 30 b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion
- und
- 35 c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.
- 40 29. Ölige Suspensionen nach Anspruch 28 mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der öligen Suspension.
- 45 30. Ölige Suspensionen nach einem der Ansprüche 28 oder 29, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Carotinoid, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, β-Carotin, β-Apo-8'-Carotinal, β-Apo-8'-Carotinsäureethylester, Cantha-

## 6

xanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.

31. Verfahren zur Herstellung Carotinoid-haltiger öliger Suspensionen, definiert gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 5
- a) ein Trockenpulver, enthaltend mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid in mindestens einem Öl bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm mahlt oder
- 10
- b) ein Trockenpulver, enthaltend mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend in mindestens einem Öl suspendiert oder
- 15
- c) eine Carotinoid-haltige Suspension, enthaltend als feste Phase mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid und als Dispersionsmittel Wasser oder ein Gemisch aus Wasser und einem wassermischbaren Lösungsmittel, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm mahlt, die feste Phase anschließend vom Wasser bzw. vom Wasser/Lösungsmittel-Gemisch befreit und die so erhaltenen gemahlenen Partikel in mindestens einem Öl suspendiert.
- 20
- 25
- 30 32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Öl um ein bei 20°C flüssiges, essbares Öl handelt.
33. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Öl um ein bei 20°C festes Hartfett handelt.
- 35
34. Verwendung der öligen Suspensionen, definiert gemäß Anspruch einem der Ansprüche 20 bis 30 zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln sowie als Zusatz zu Tierfuttermitteln, Lebensmitteln, pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen.
- 40
35. Verwendung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Carotinoid-haltige ölige Suspensionen handelt.
- 45



36. Verwendung nach einem der Ansprüche 34 oder 35 als Futtermittelzusatz in der Tierernährung.
- 5 37. Verwendung nach Anspruch 36 zum Einmischen in Futtermittelpellets.
38. Verwendung nach Anspruch 36 zum Auftragen auf Futtermittelpellets.
- 10 39. Verwendung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.
- 15 40. Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend ölige Suspensionen, definiert gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30.

20

25

30

35

40

45

Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen wasserlöslicher, schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher Wirkstoffe

## 5 Beschreibung

- Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische
- 10 Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs. Ferner betrifft die Erfindung ölige Suspensionen, in denen diese Zubereitungen enthalten sind und deren Verwendung als Zusatz zu Tierfuttermitteln, Lebensmitteln, Pharmazeutika und kosmetischen Präparaten.
- 15 Zahlreiche für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeignete Wirkstoffe, beispielsweise fettlösliche Vitamine, Carotinoide aber auch die natürlichen Farbstoffe Curcumin oder Carmin sind auf-
- 20 grund ihrer Wasserunlöslichkeit sowie ihrer Oxidationsempfindlichkeit nur in Form speziell stabilisierter Zubereitungen einsetzbar. Eine direkte Verwendung der kristallinen Materialien u.a. zum Färben von wässrigen Lebensmitteln, als Futterzusätze oder als Wirkstoffe in kosmetischen Zubereitungen ist in der
- 25 Regel nicht möglich. Die hohen Anforderungen hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Färbungseigenschaften sowie Dispergierbarkeit insbesondere in wässrigen aber auch in lipophilen Medien sind nur mittels spezieller Formulierungen zu erfüllen.
- 30 Nur durch Zubereitungen, in denen die Wirkstoffe, beispielsweise Carotinoide in fein verteilter Form und gegebenenfalls durch Schutzkolloide oxidationsgeschützt vorliegen, lassen sich bei der direkten Einfärbung von Lebensmitteln zufriedenstellende Farbausbeuten erzielen. Diese in Tierfuttermitteln verwendeten
- 35 Formulierungen führen zu einer höheren Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe und damit indirekt zu besseren Färbungseffekten z.B. bei der Eidotter- oder Fischpigmentierung.
- Aus der Literatur sind bereits eine Reihe verschiedenster
- 40 Formulierungsverfahren bekannt, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengroßenbereich von kleiner 10 µm zu bringen.
- Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia 21, 329 (1967),
- 45 WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von Carotinoiden mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 µm.

## 2

Daneben existieren kombinierte Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.

- 5 Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten dadurch, dass man beispielsweise  $\beta$ -Carotin in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter
- 10 erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst. Aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung wird das  $\beta$ -Carotin durch sofortiges schnelles Mischen mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgefällt. Man erhält so ein kolloid-disperses  $\beta$ -Carotin-
- 15 Hydrosol mit orange-gelber Farbnuance. Anschließende Sprühtrocknung der Dispersion liefert ein freifließendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelb-orange gefärbten Dispersion löst.
- 20 Ein analoges Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten wird in EP-A-0 937 412 unter Verwendung von mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln beschrieben.
- 25 WO 98/26008 betrifft die Verwendung eines Gemisches aus niedermolekularen und hochmolekularen Schutzkolloiden zur Herstellung redispergierbarer Xanthophyll-haltige Trockenpulver.

- Die Verwendung von Carotinoiden als Futtermittelzusatzstoffe
- 30 in der Tierernährung erfolgt mehr und mehr in Form flüssiger Zubereitungen. Dies hat u.a. den Vorteil, dass die Dosierung einfacher und genauer erfolgen kann. Ferner ist es möglich, bei der sogenannten "post-pelleting-application" beispielsweise Futtermittelpellets erst nach deren Herstellung mit einer flüssigen
- 35 Zubereitung von Futtermittelzusatzstoffen zu beladen. Dies hat zur Folge, dass selbst oxidations- und temperaturempfindliche Zusatzstoffe wie Carotinoide ohne größere Verluste eingesetzt werden können.
- 40 Beispiele für "post-pelleting-application" (PPA) finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883 und der darin zitierten Literatur.

- WO 96/23420 beschreibt ölige Suspensionen von kristallinem
- 45 Astaxanthin mit einer Partikelgröße von kleiner 2  $\mu$ m. Derartige Suspensionen sind u.a. durch Mahlung der Astaxanthin-Kristalle in Öl hergestellt worden. Ferner beinhaltet die Schrift die

## 3

Verwendung der Suspensionen zum Beladen von extrudiertem Futtermittel nach der Extrusion. Die Stabilität derartiger Suspensionen sowie die Bioverfügbarkeit des darin enthaltenen Astaxanthins sind jedoch für viele Anwendungen nicht immer ausreichend.

5

Carotinoid-Emulsionen - als spezielle Form einer flüssigen Formulierung - haben häufig den Nachteil, dass sie physikalisch (Auftreten von Phasentrennung) und chemisch (Auftreten von unerwünschten Hydrolyse- und/oder Redox-Reaktionen, chemische Inkompatibilität einzelner gelöster Komponenten) instabil sind und zusätzlich häufig die Gefahr einer mikrobiologischen Kontamination auftreten kann.

15 In anderen Verfahren, beschrieben in WO 94/19411, wird z.B. kristallines  $\beta$ -Carotin in Gegenwart einer wässrigen Schutzkolloid-Lösung gemahlen und anschließend durch kurzzeitiges Erhitzen bis zum Schmelzpunkt in eine amorphe Modifikation überführt.

20 Auch diese Formulierung, sowie die zahlreich beschriebenen, wässrigen Carotinoid-Dispersionen und O/W-Emulsionen, in denen der Wirkstoff in Gegenwart stabilisierender Schutzkolloide vorliegt, sind ebenfalls ungeeignet, da sie mit Ölen nicht mischbar sind.

25

EP-A-0 845 503 beschreibt flüssige, mit Öl mischbare Carotinoid-Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie als doppelte Dispersionssysteme eine wässrig disperse Phase mit einem Partikeldurchmesser kleiner 100  $\mu\text{m}$ , in der schutzkolloid-stabilisierte Teilchen eines oder mehrerer Carotinoide dispergiert vorliegen, in einem Öl als Dispersionsmittel enthalten.

30 Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen von wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffen vorzuschlagen. Ferner sollten Zubereitungen mit hoher Wirkstoffkonzentration zur Verfügung gestellt werden.

40 Es war außerdem Aufgabe der vorliegenden Erfindung, flüssige, mit Öl mischbare Carotinoid-Formulierungen bereitzustellen, die u.a. im Tierernährungsbereich zum Auftragen auf Futtermittelpellets geeignet sind.

45 Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasser-

löslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffen durch

- 5 a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
- 10 b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion
- und
- 15 c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.

Als Wirkstoffe, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung für den Lebensmittel- und Tierernährungsbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeignet sind, seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:

25 Fettlösliche Vitamine, wie z.B. die K-Vitamine, Vitamin A und Derivate wie Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Propionat oder Vitamin A-Palmitat, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> sowie Vitamin E und Derivate. Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol, bevorzugt für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol. Vitamin E-Derivate sind z.B. Tocopheryl-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Carbonsäureester wie Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat.

30

Wasserlösliche Vitamine, wie z.B. Ascorbinsäure und deren Salze wie Natriumascorbat sowie Vitamin C-Derivate wie Natrium-, Calcium- oder Magnesium-ascorbyl-2-monophosphat oder Calcium-ascorbyl-2-polyphosphat, Calcium-pantothenat, Panthenol, Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) - als Hydrochlorid, Nitrat oder Pyrophosphat, Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) und deren Phosphate, Vitamin B<sub>6</sub> und Salze, Vitamin B<sub>12</sub>, Biotin, Folsäure und Folsäurederivate wie Tetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, Nicotinsäure und Nicotinsäureamid.

35

40

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie z.B. Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure.

45 Natürliche Lebensmittelfarbstoffe wie Carotinoide, Curcumin, Carmin oder Chlorophyll.

## 5

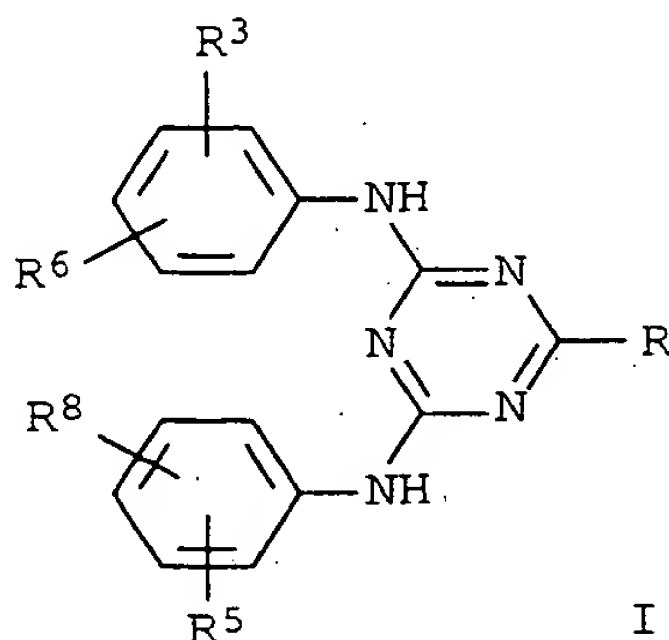
Wasserunlösliche oder schwer wasserlösliche organische UV-Filter-  
substanzen, wie z.B. Verbindungen aus der Gruppe der Triazine,  
Anilide, Benzophenone, Triazole, Zimtsäureamide sowie der  
sulfonierten Benzimidazole.

5

Für die kosmetischen Anwendungen als Lichtschutzmittel sind  
als Wirkstoffe besonders 1,3,5-Triazinderivate der Formel I  
zu nennen.

10

15



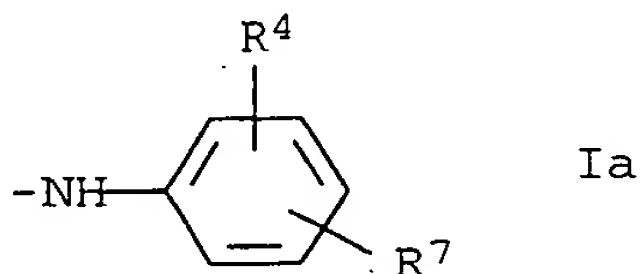
20

in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende  
Bedeutung haben:

R    Wasserstoff, Halogen, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy,  
25    C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Hydroxyalkoxy, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,

oder einen Rest der Formel Ia

30



R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

35

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder  
mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegeben-  
falls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes  
C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren  
40    C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>

45

Wasserstoff, OH, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls mit  
einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl,  
gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substi-  
tuiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder

## 6

mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>6</sup> bis R<sup>8</sup>

5

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy, -C(=O)-R<sup>11</sup>, -C(=O)-X-R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, CN;

R<sup>9</sup> bis R<sup>11</sup>

10

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren

15

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>12</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes

20

C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder einen Rest der Formel Sp-Sil;

R<sup>13</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl;

25

30 X O, NR<sup>14</sup>;

R<sup>14</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes

35

C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

Sp Spacer;

40 Sil Rest aus der Gruppe, bestehend aus Silane, Oligosiloxane und Polysiloxane.

Als Alkylreste für R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sowie R<sup>9</sup> bis R<sup>14</sup> seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl,

45 n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl,



1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
5 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, 1,1,3-Trimethylhexyl, 1,1,3,3-Tetramethylpentyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, 1-Methylundecyl, n-Dodecyl, 1,1,3,3,5,5-Hexamethylhexyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl,  
10 n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl genannt.

Halogen für R bedeutet Fluor, Brom, Iod oder vorzugsweise Chlor.

Als Alkoxyreste für R sowie R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> kommen geradkettige und  
15 verzweigte Reste mit 1 bis 20 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 12 C-Atomen, besonders bevorzugt mit 1 bis 8 C-Atomen in Betracht.

Beispielsweise sind zu nennen:

20	Methoxy-	Ethoxy-
	Isopropoxy-	n-Propoxy-
	1-Methylpropoxy-	n-Butoxy-
	n-Pentoxy-	2-Methylpropoxy-
25	3-Methylbutoxy-	1,1-Dimethylpropoxy-
	2,2-Dimethylpropoxy-	Hexoxy-
	1-Methyl-1-ethylpropoxy-	Heptoxy-
	Octoxy-	2-Ethylhexoxy-

30 Als Hydroxyalkoxyreste für R kommen die o.g. Alkoxyreste mit zusätzlicher endständiger Hydroxylfunktion in Betracht.

Als Cycloalkylreste seien für R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> sowie R<sup>9</sup> bis R<sup>14</sup> bevorzugt verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylreste wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,  
35 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Bevorzugt sind C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und  
40 insbesondere Cyclohexyl.

Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren, z.B. 1 bis 3 Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, Hydroxy,  
45 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder 1 bis 3 Heteroatome wie Schwefel, Stickstoff, dessen freie



## 8

Valenzen durch Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl abgesättigt sein können oder Sauerstoff im Ring enthalten.

Als Beispiele für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl sind insbesondere Phenyl, Naphthyl und Biphenyl zu nennen.

Beispiele für C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl sind Benzyl, Phenylethyl,  $\alpha$ -Methylphenylethyl oder  $\alpha,\alpha$ -Dimethylbenzyl.

10 Heteroaryl-Reste sind vorteilhafterweise einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 7-gliedrigen Ringen. Als Heteroatome können ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten sein.

15 Als Substituenten der o.g. Aryl-, Aralkyl- und Heteroarylreste kommen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl in Frage.

20 Der Begriff Spacer für Sp bedeutet in diesem Zusammenhang eine bivalente verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen- oder Alkenylenkette, die den Silan-, Oligosiloxan- oder Polysiloxanteil mit dem Triazinrest verknüpft.

25 Beispiele für eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette sind Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, Pentylen und Hexylen.

Beispiele für eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenylenkette sind 2-Propen-2-ylen, 2-Methyl-3-propenylen, 3-Buten-3-ylen und 4-Penten-4-ylen.

30 Bevorzugte Spacer sind -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-,  
-[CH(CH<sub>3</sub>)]-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-,  
-C(=CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

35 Der Begriff Silane steht in diesem Zusammenhang für einen Rest SiR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, in der R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Phenyl stehen.

Als Beispiele seien zu nennen: Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
40 Si(isopropyl)<sub>3</sub>, Si(ter.butyl)<sub>3</sub>, Si(tert.butyl)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(hexyl), Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(OEt)<sub>3</sub>, SiPh<sub>3</sub>.

Der Begriff Oligosiloxane bedeutet einen Rest aus der Gruppe der allgemeinen Formel, bestehend aus SiR<sup>18</sup><sub>m</sub>(OSiR<sup>18</sup><sub>3</sub>)<sub>n</sub> mit m=0,  
45 1 oder 2; n=3, 2 oder 1 und m+n=3, R<sup>18</sup>-[Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-O]<sub>r</sub>-Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-A und R<sup>18</sup>-[Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-O]<sub>r</sub>-Si(A)(R<sup>18</sup>)-O-Si(R<sup>18</sup>)<sub>3</sub>, in denen A eine

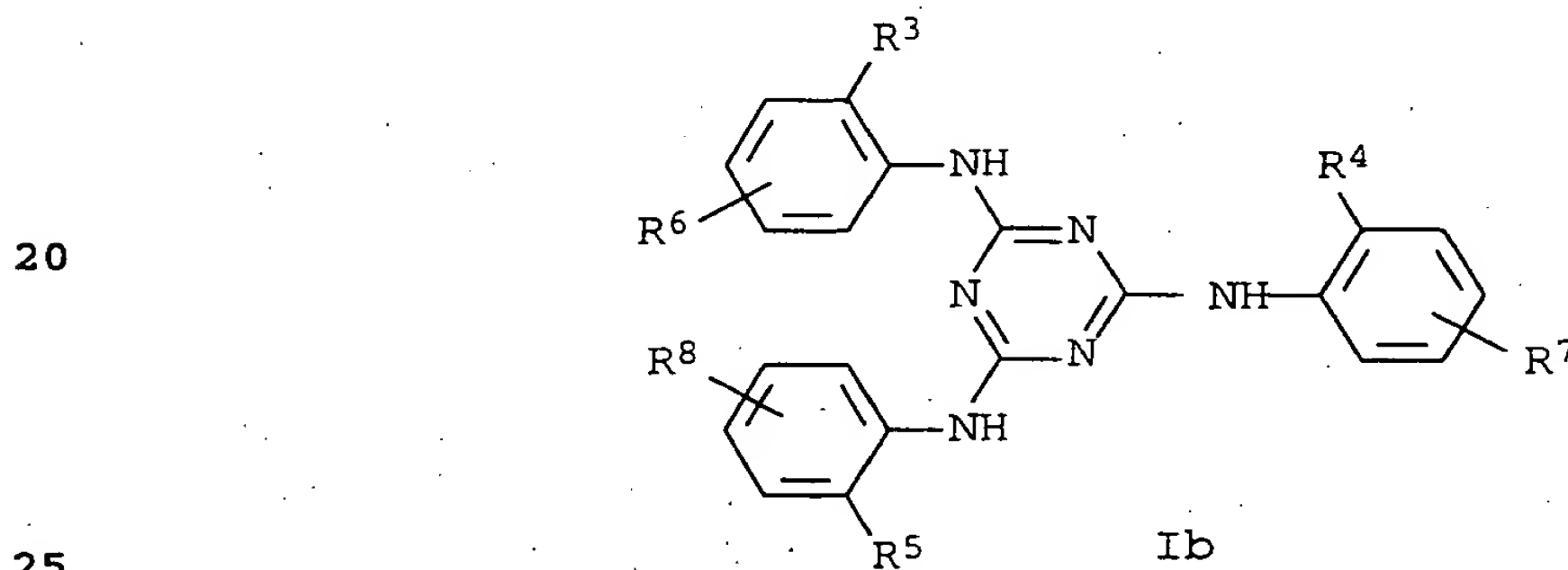
## 9

chemische Bindung oder einen Spacer und  $R^{18}$  einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder Phenylrest bedeutet und  $r$  für Werte von 1 bis 9 steht.

Der Begriff Polysiloxane beinhaltet beispielsweise einen Rest  
5 aus der Gruppe der allgemeinen Formel, bestehend aus  
 $A-[Si(R^{19})_2-O]_s-Si(R^{19})_2-A$  oder  
 $(R^{19})_3-Si-[O-Si(R^{19})_2]_t-[O-Si(R^{19})(A)]_q-O-Si(R^{19})_3$ , in denen A eine  
chemische Bindung oder einen Spacer und  $R^{19}$  einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest  
oder Phenylrest bedeutet,  $s$  und  $t$  für Werte von 4 bis 250 und  $q$   
10 für Werte von 1 bis 30 stehen.

Beispiele für Silanyl-Triazine, bei denen  $R^{12}$  einen Rest der  
Formel Sp-Sil darstellt finden sich in EP-A-0 933 376.

15 Im Vordergrund stehen Triazinverbindungen der Formel Ib,



worin  $R^3$  bis  $R^5$  in ortho-Stellung zum Phenylaminorest des Triazins  
stehen.

30 Bevorzugt für die Verwendung als Lichtschutzmittel sind Trocken-  
pulver, enthaltend mindestens ein 1,3,5-Triazinderivat der  
Formel Ib, in der die Substituenten unabhängig voneinander  
folgende Bedeutung haben:

35  $R^3$  bis  $R^5$

Wasserstoff, OH;

40  $R^6$  bis  $R^8$

$C_1$ - $C_{12}$ -Alkoxy,  $-C(=O)-X-R^{12}$ ;

X O,  $NR^{14}$ ;

45

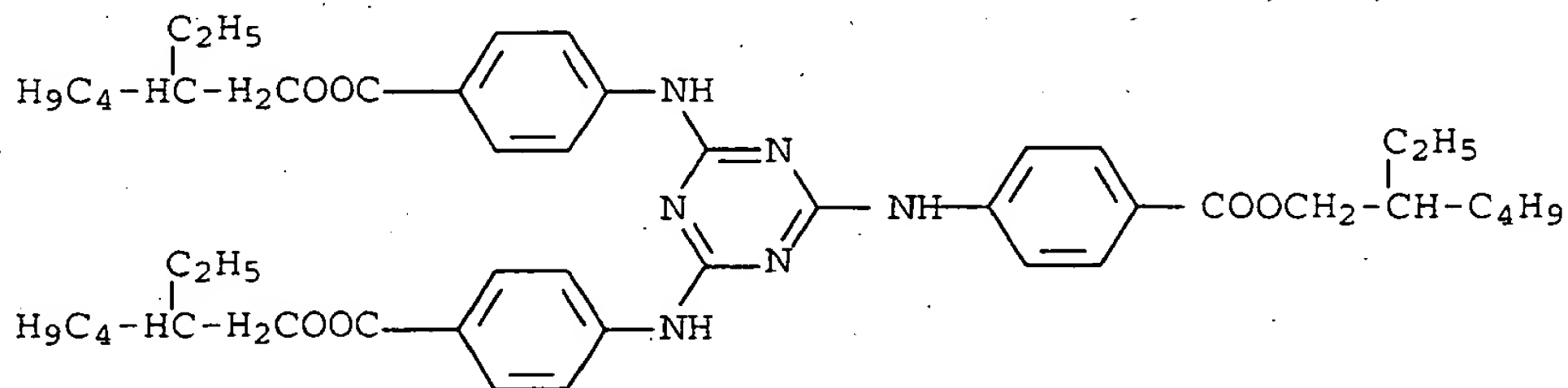
10

R<sup>12</sup> und R<sup>14</sup>Wasserstoff, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

- 5 Ein besonders vorteilhafter UVB-Filter ist 2,4,6-Trianilino-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin, der von der BASF Aktiengesellschaft unter der Warenbezeichnung Uvinul<sup>®</sup> T150 vermarktet wird.

10

15



- 20 Uvinul<sup>®</sup> T150 zeichnet sich durch gute UV-Absorptionseigenschaften mit einem außergewöhnlich hohen Extinktionskoeffizienten > 1500 bei 314 nm aus.

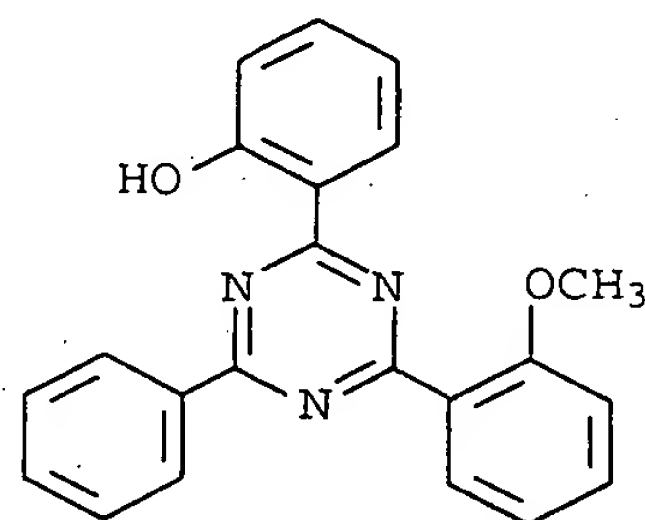
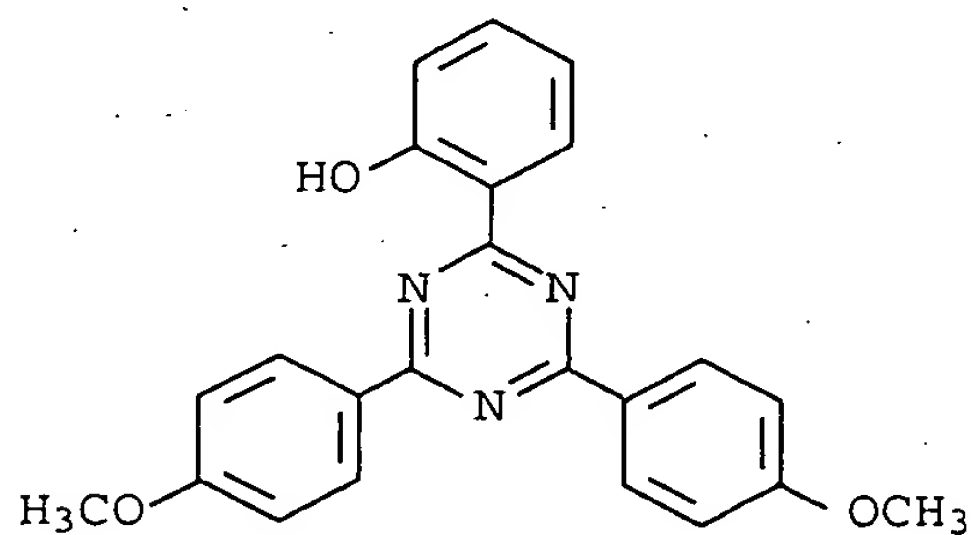
- Als weitere schwer wasserlösliche oder wasserunlösliche organische UV-Filtersubstanzen aus der Gruppe der Triazine sind u.a. die folgenden, in WO 94/05645 und EP-A-0 444 323 beschriebenen Verbindungen zu nennen:

30

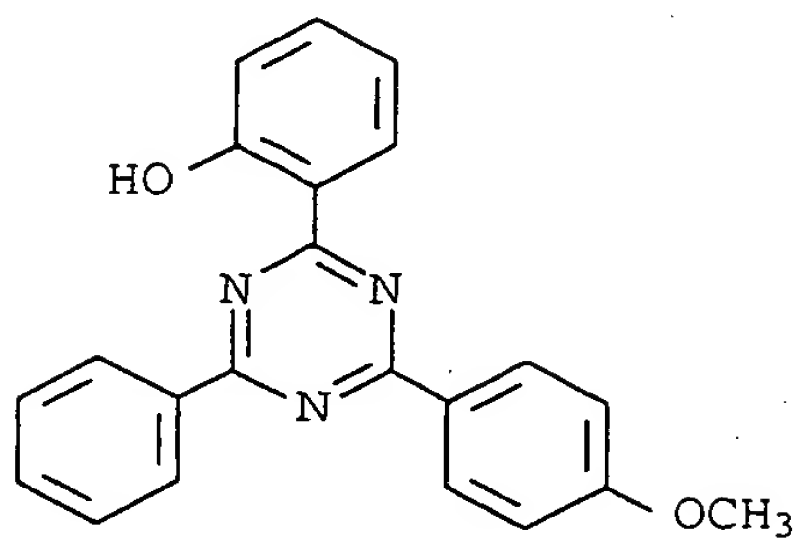
35

40

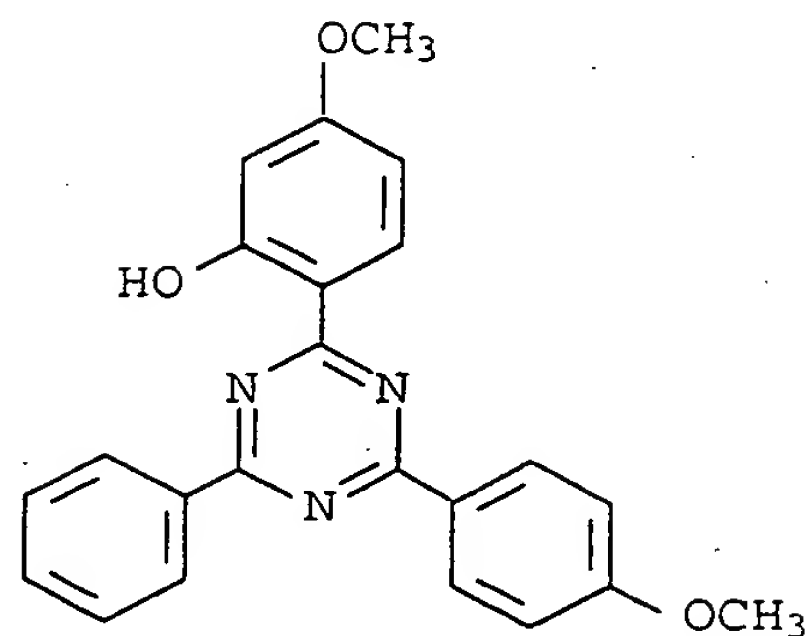
45



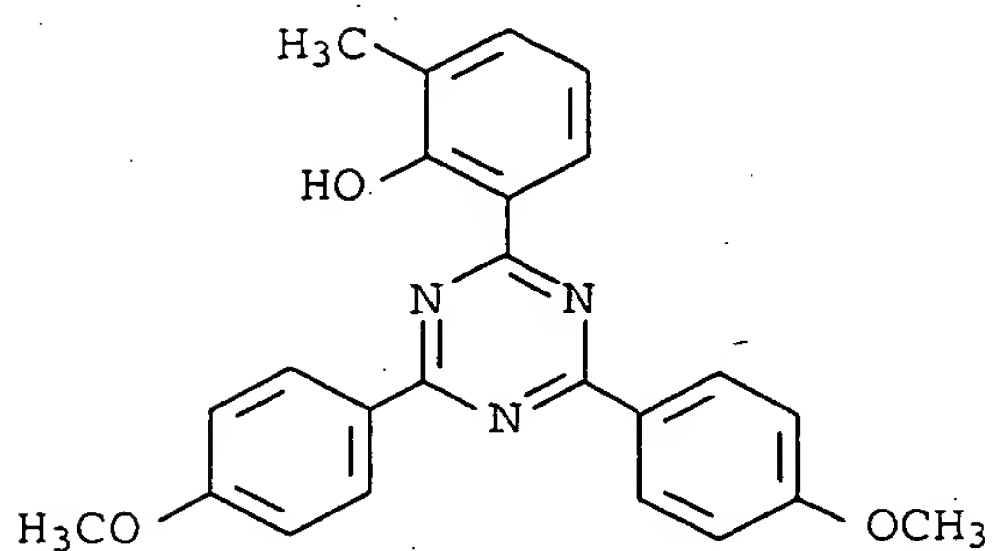
5



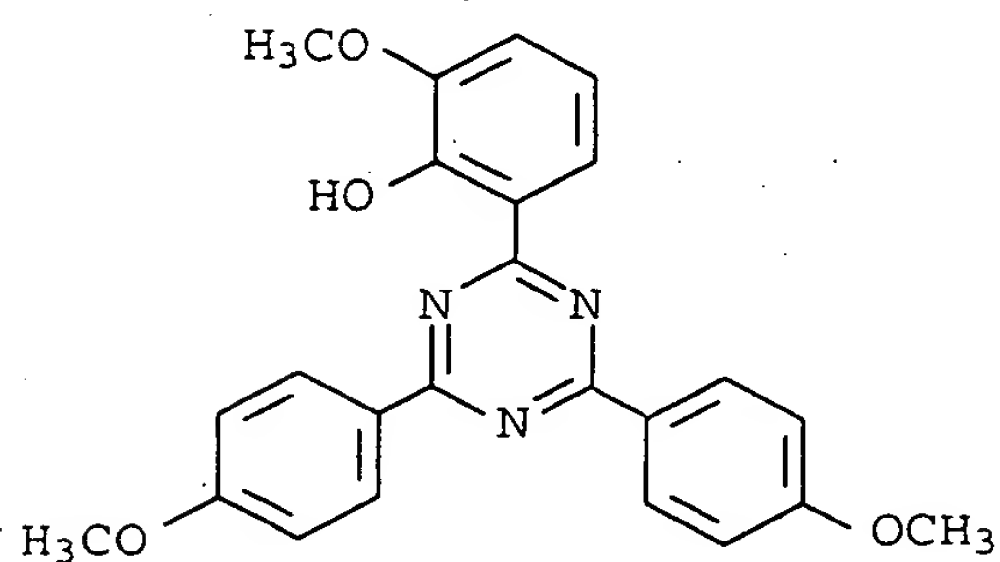
10



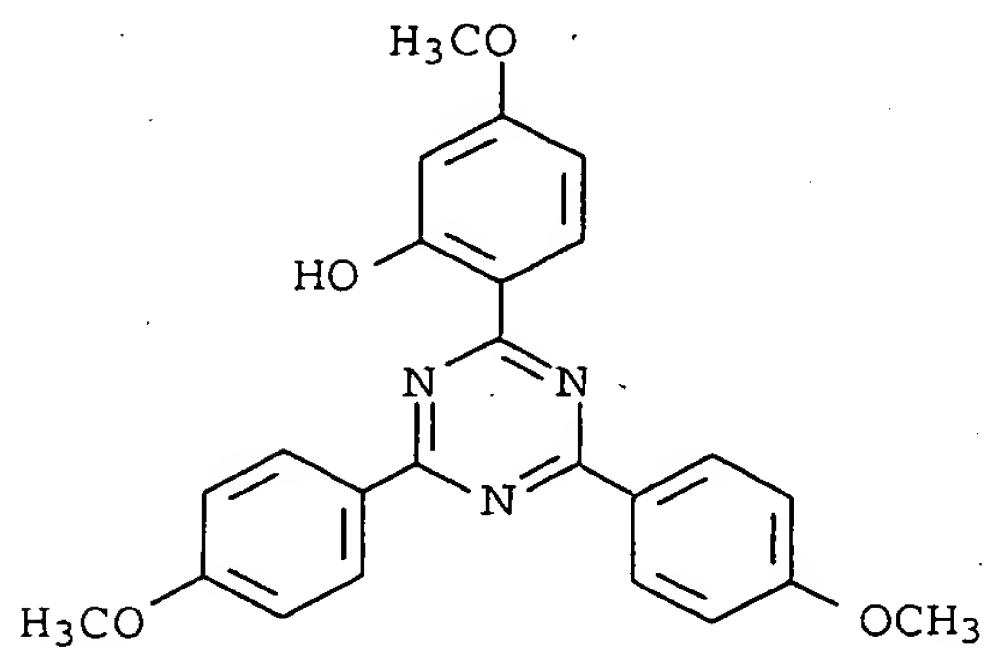
15



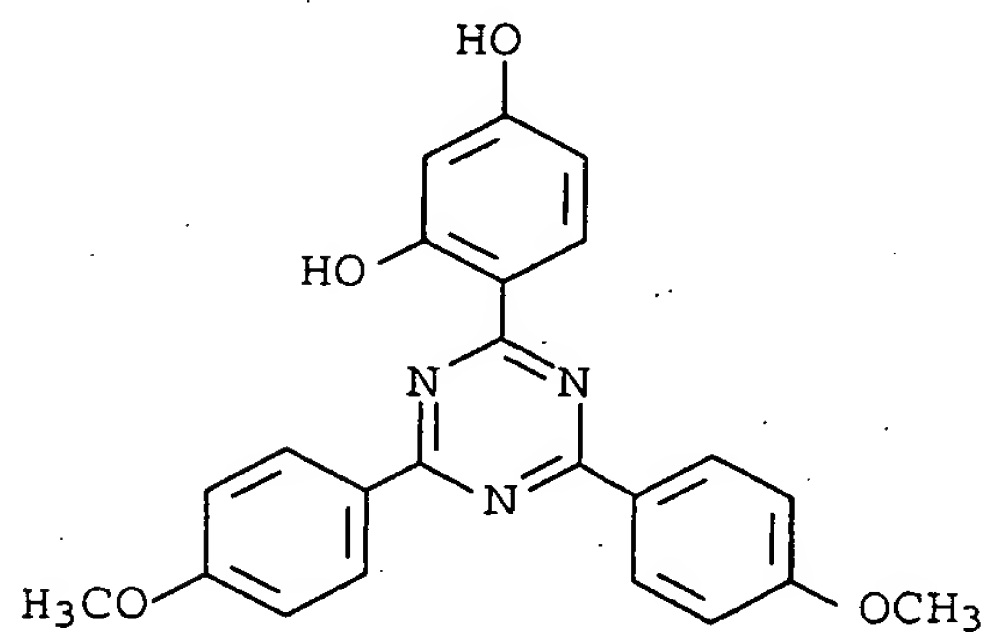
20



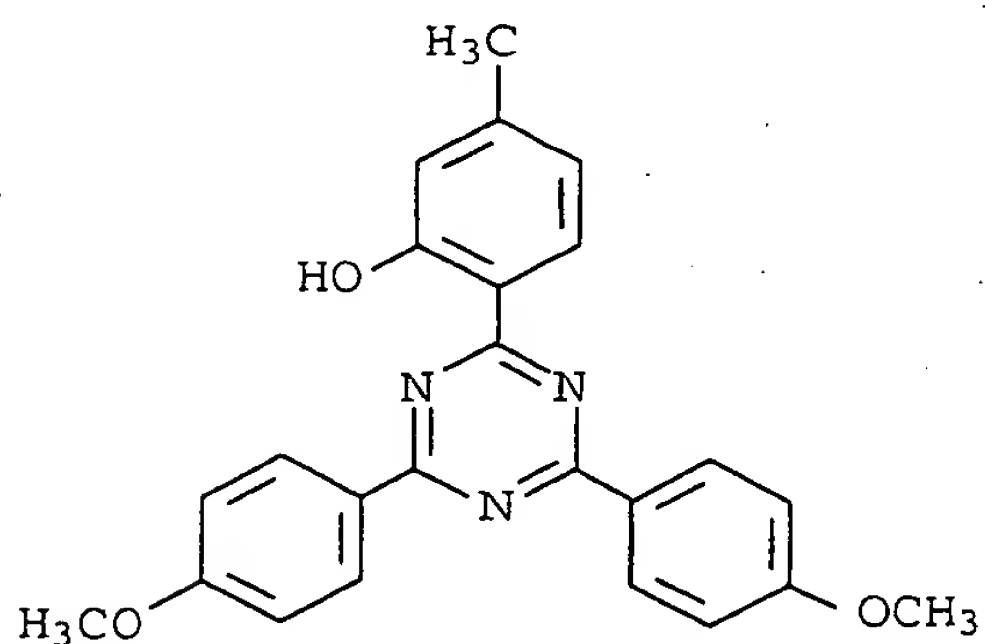
25



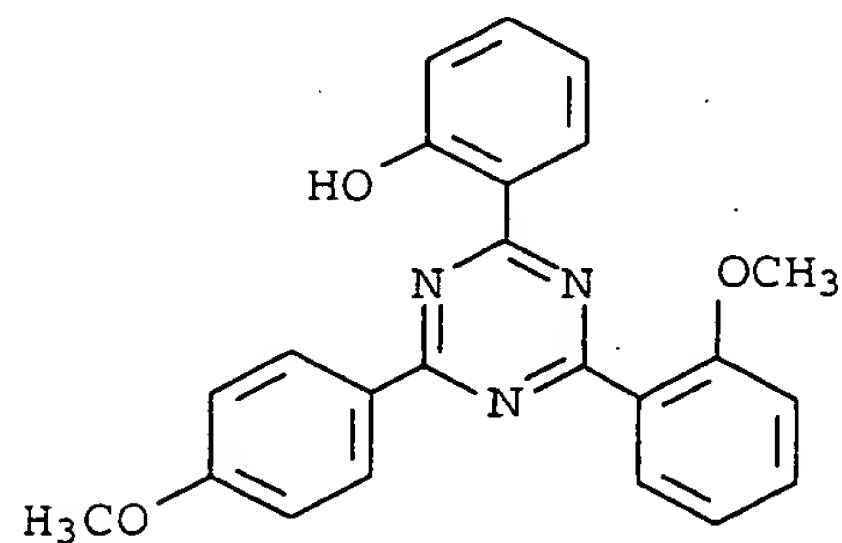
30



35

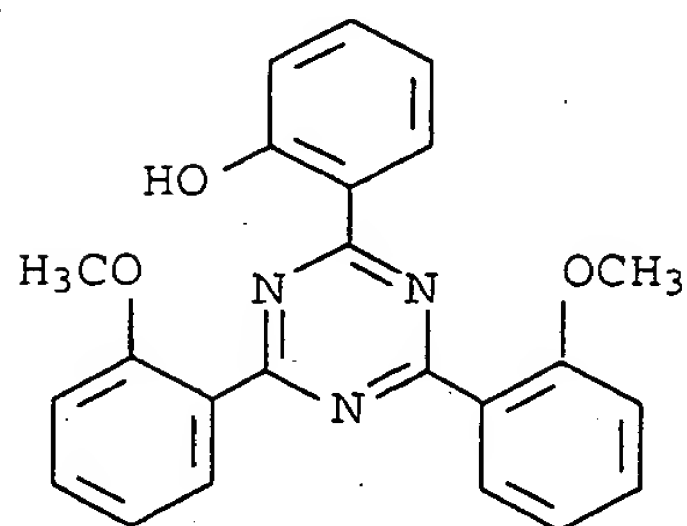


40

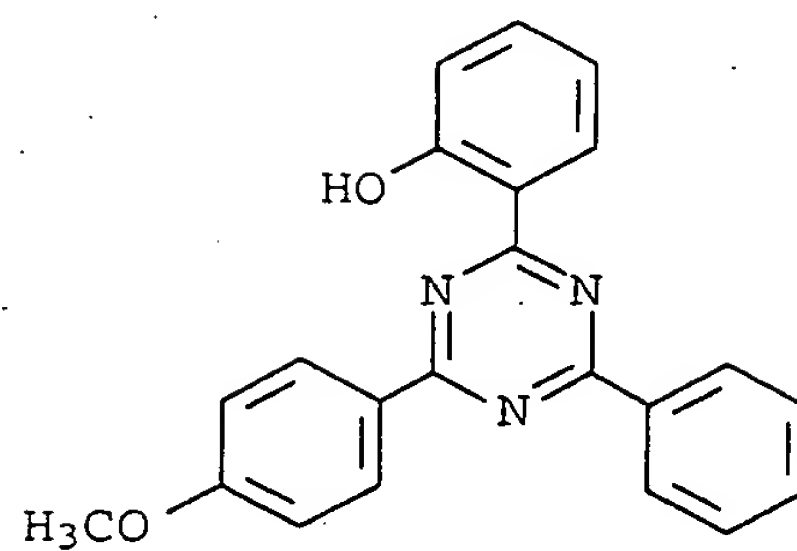


45

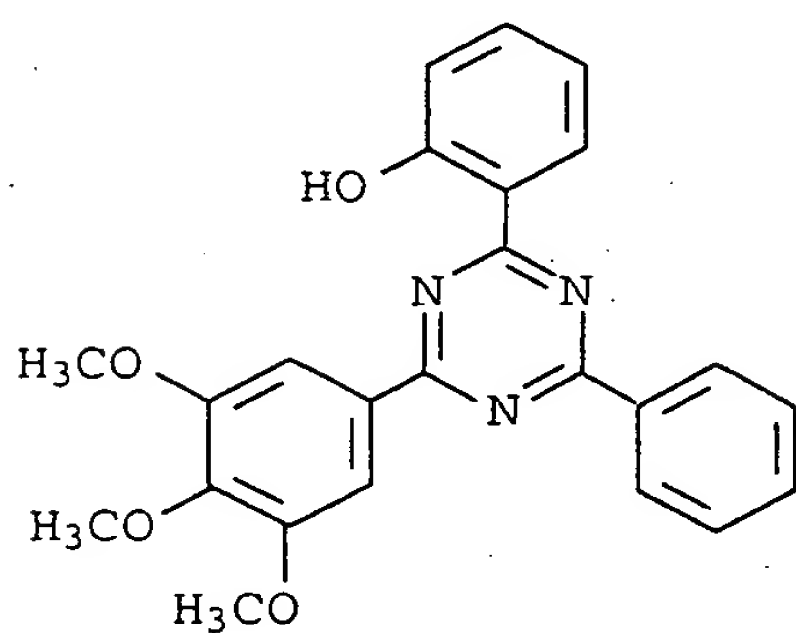
5



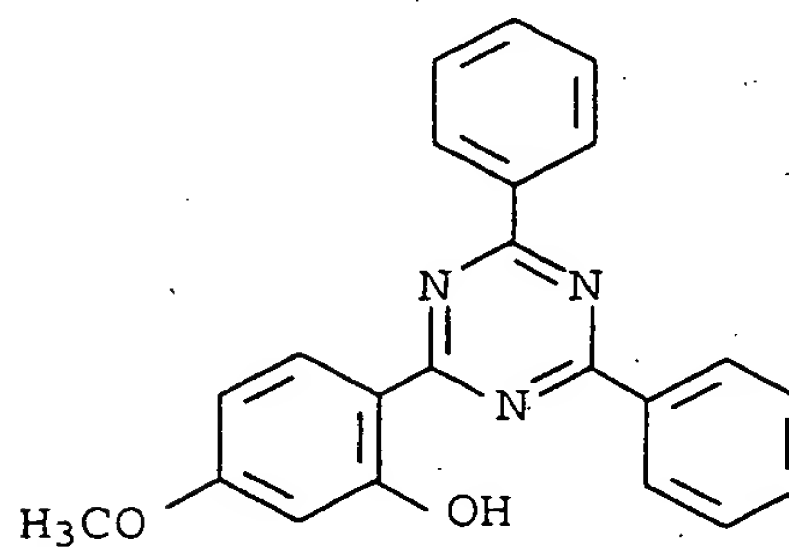
10



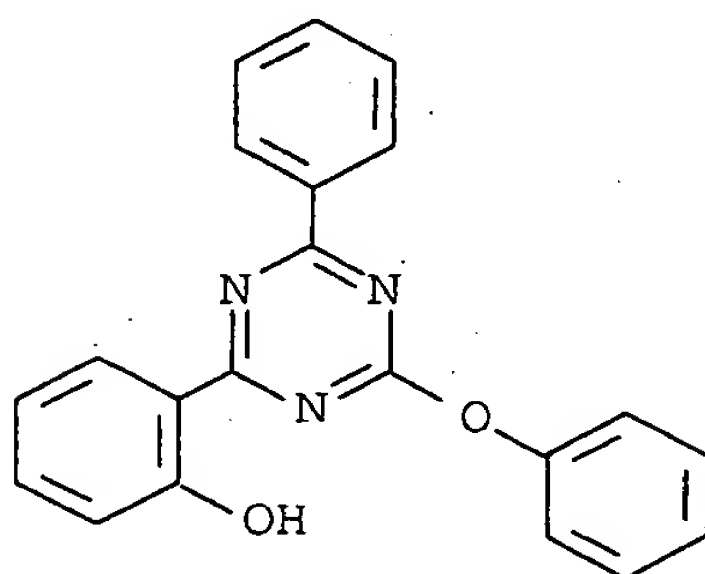
15



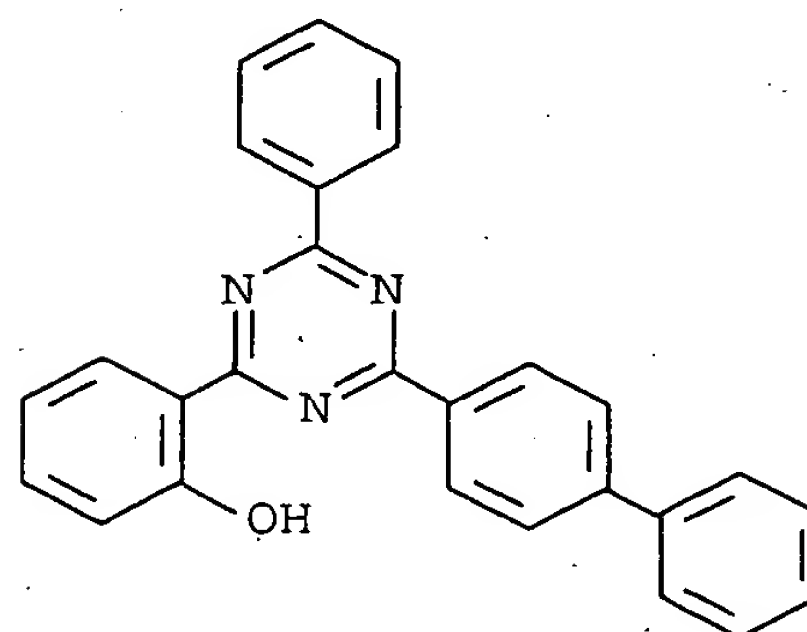
20



25



30

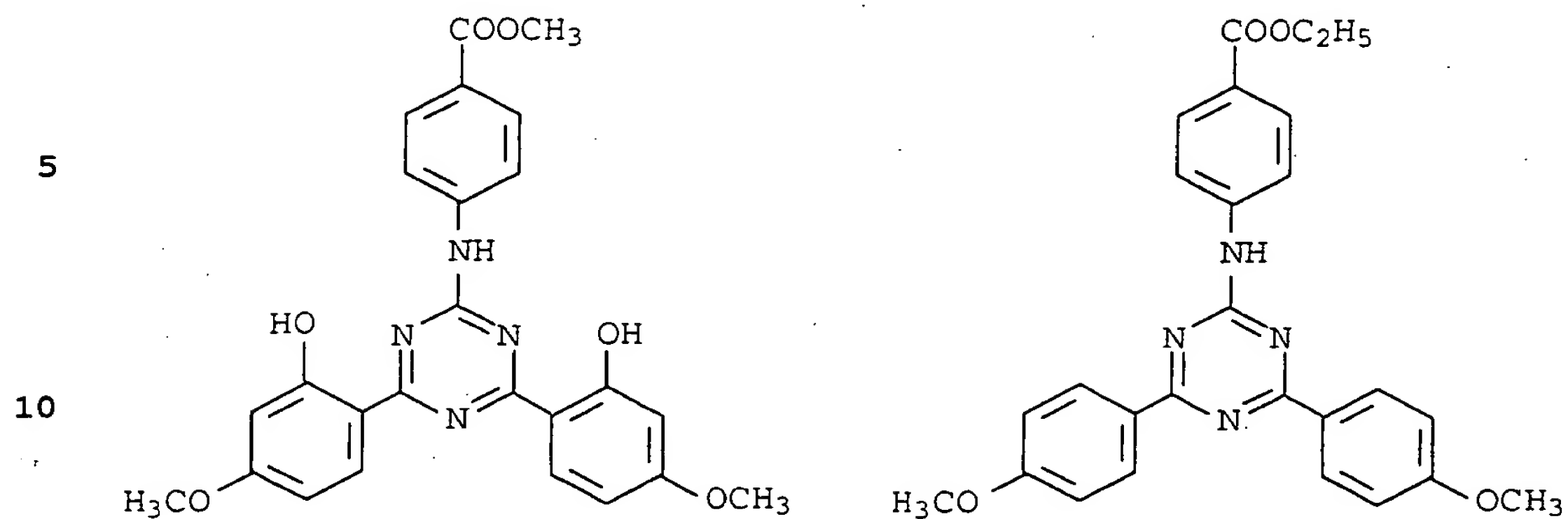


35

40

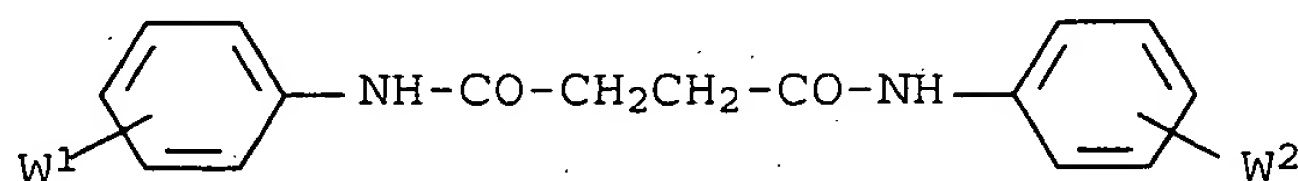
45

13



15 Bevorzugte Anilide sind Verbindungen der Formel II, in der  $W^1$  und  $W^2$  unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkoxy bedeuten.

20

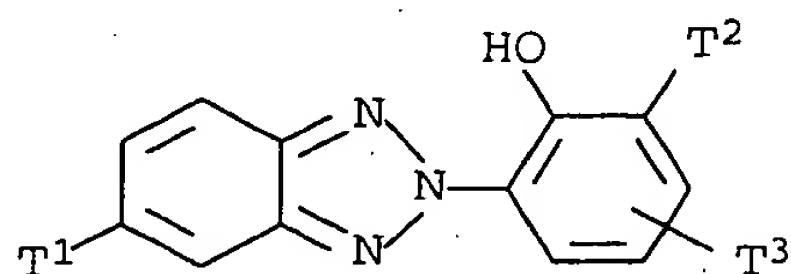


II

Besonders bevorzugt ist N-(2-ethoxyphenyl)-N'-(2-ethylphe-  
25 nyl)-ethandiamid.

Bevorzugte Triazole sind Verbindungen der Formel III, in der  
unabhängig voneinander  $T^1$   $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl oder Wasserstoff und  $T^2$   
und  $T^3$   $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl bedeuten.

30



35

III

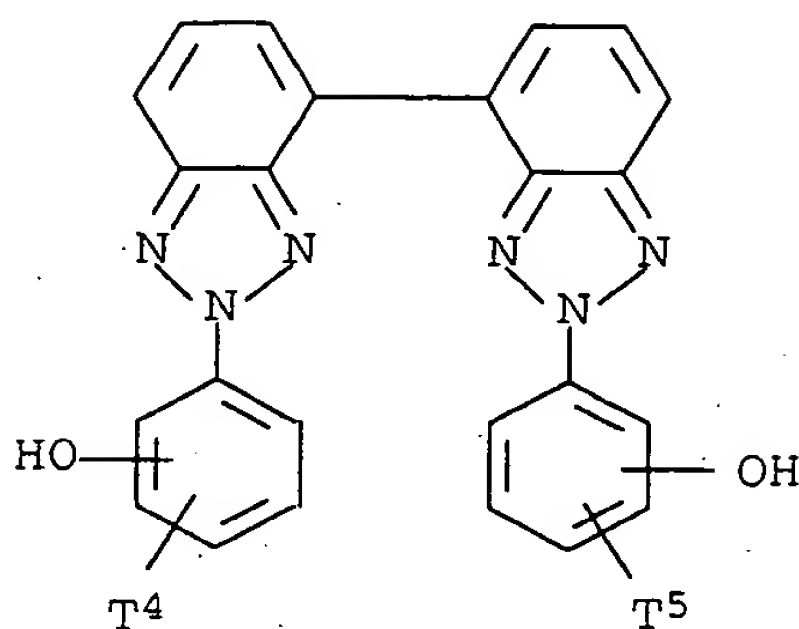
Eine weitere bevorzugte Verbindungsklasse wasserunlöslicher  
Triazole sind Verbindungen der Formel IIIa, in der  $T^4$  und  $T^5$   
40 unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl bedeuten.

45

14

5

10

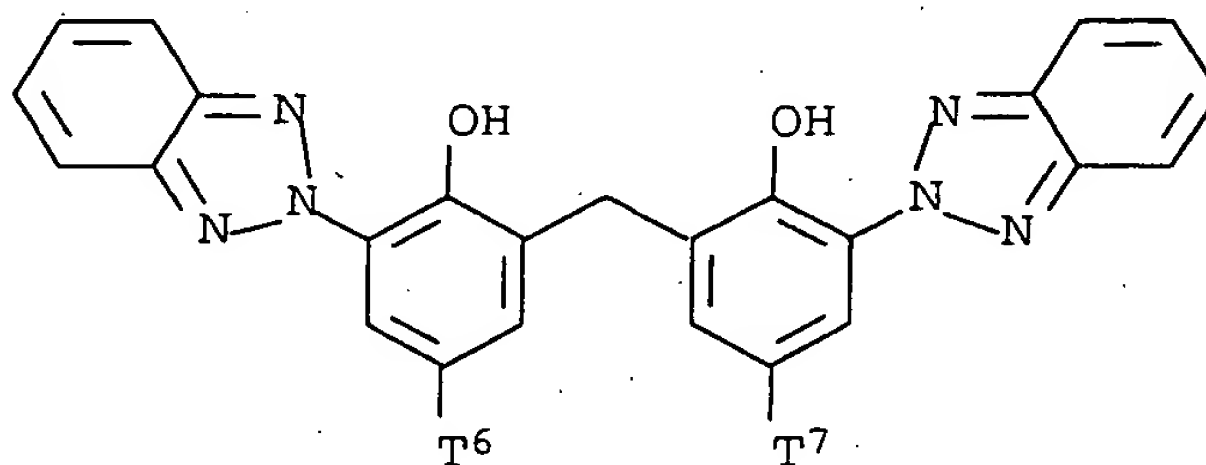


IIIa

- 15 Ebenfalls bevorzugte Vertreter aus der Gruppe wasserunlöslicher Triazole sind Verbindungen der Formel IIIb und IIIc, in der T<sup>6</sup> und T<sup>7</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, bevorzugt tert.-Butyl, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> oder 2-Ethylhexyl bedeuten. Bei der besonders bevorzugten Verbindung der Formel IIIa stehen beide Reste T<sup>6</sup> und
- 20 T<sup>7</sup> für -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. T<sup>8</sup> in der Formel IIIc bedeutet ebenfalls C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl.

25

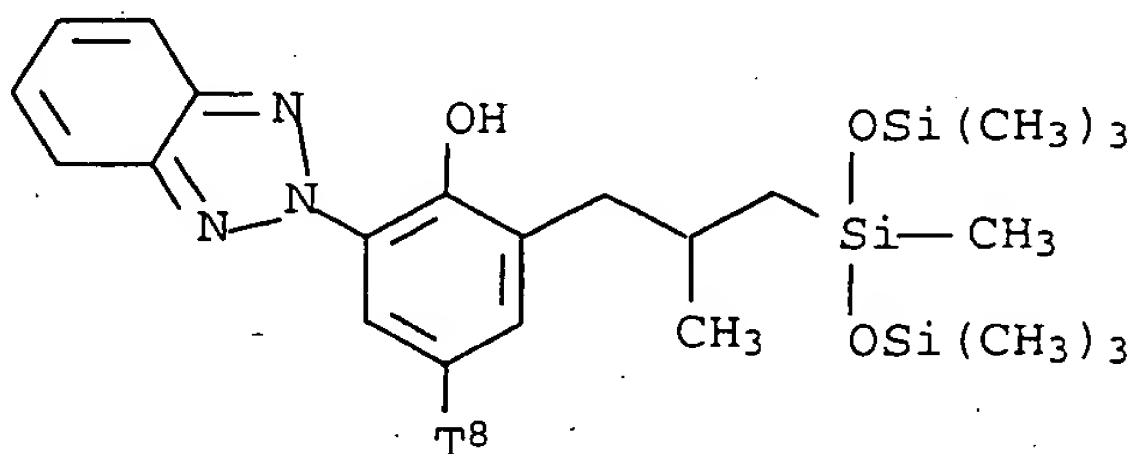
30



IIIb

35

40



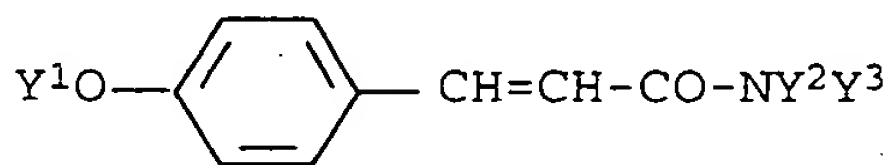
IIIc

45

15

Bevorzugte Zimtsäureamide sind Verbindungen der Formel IV, in der unabhängig voneinander  $Y^1$  und  $Y^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl bedeuten und  $Y^3$  für Aryl, bevorzugt Phenyl oder 4-Methoxyphenyl steht.

5

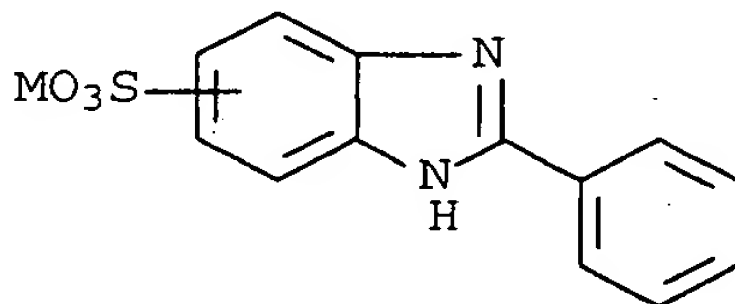


10

IV

Bevorzugte sulfonierte Benzimidazole sind Verbindungen der Formel V, in der M für Wasserstoff, ein Alkalimetall - bevorzugt Natrium - oder ein Alkalimetall wie Magnesium, Calcium oder Zink steht.

15

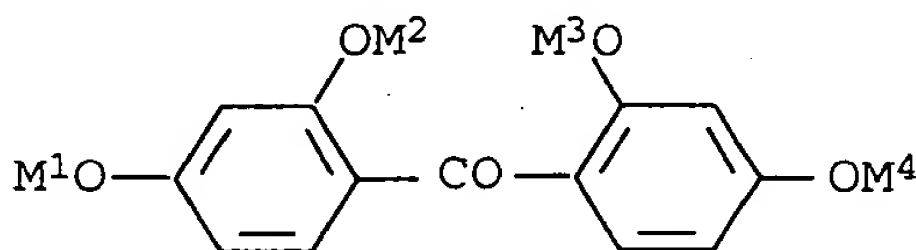


20

V

Bevorzugte Benzophenone sind Verbindungen der Formel VI, in der unabhängig voneinander  $M^1$  bis  $M^4$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $M^1$  und  $M^4$  bevorzugt Methyl oder Ethyl sowie  $M^2$  und  $M^3$  bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

25



30

VI

Als weitere wasserlösliche, schwer wasserlösliche oder wasserunlösliche Wirkstoffe seien Mineralstoffe, Aminosäuren, Proteine oder Enzyme genannt.

35

Als Mineralstoffe können beispielsweise Eisensulfat, Zinksulfat, Mangansulfat, Kupfersulfat, Calciumsulfat, Natriumsulfat, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Calciumfluorid, Kaliumchlorid, Kaliumiodid, Natriumchlorid, Calciumiodat, Calcium-, Magnesium-, Kalium-, Natrium- oder Eisen-Phosphat, Cobaltcarbonat, Natriumselenat oder Kieselsäure und deren Salze verwendet werden. Die Menge an eingesetzten Mineralstoffen, beispielsweise im Tierernährungsbereich, orientiert sich dabei jeweils am Bedarf der zu fütternden Tiere.

45



## 16

Als Aminosäuren kommen generell alle bekannten physiologisch unbedenklichen  $\alpha$ -Aminosäuren in Frage. Bevorzugt zu nennen sind Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, 5 Lysin, Methionin, Phenylalanin, Hippursäure, Serin und Taurin. Besonders bevorzugt sind Lysin, Methionin und Cystein.

Als Enzyme kommen in diesem Zusammenhang bevorzugt Phosphatasen Glucanasen und gegebenenfalls Esterasen bzw. Lipasen, letztere 10 in verkapselter Form, in Frage.

Weitere Wirkstoffe können sein:

Verbindungen mit Vitamin- oder Coenzymcharakter, z.B. Cholin- 15 chlorid, Carnitin,  $\gamma$ -Butyrobetain, Liponsäure, Kreatin, Ubichinone, S-Methylmethionin, S-Adenosylmethionin.

Fütterungsantibiotika für Medizinalfutter sowie Mikroorganismen zur Verbesserung der Verdauung.

20

Als wasserunlösliche Wirkstoffe sind in diesem Zusammenhang solche Verbindungen gemeint, deren Wasserlöslichkeit bei 20°C kleiner 0,05 Gew.-%, bevorzugt kleiner 0,01 Gew.-%, ist.

25 Als schwer wasserlösliche Wirkstoffe sind solche Verbindungen gemeint, deren Wasserlöslichkeit bei 20°C kleiner 5 Gew.-%, bevorzugt kleiner 1 Gew.-%, besonders bevorzugt kleiner 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 0,05 Gew.-% liegt.

30 Als wasserlösliche Wirkstoffe sind in diesem Zusammenhang solche Verbindungen gemeint, deren Wasserlöslichkeit bei 20°C größer 5 Gew.-%, bevorzugt größer 10 Gew.-%, besonders bevorzugt größer 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt größer 60 Gew.-% ist.

35 Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, dadurch gekennzeichnet, dass man im Verfahrensschritt a) 40 mindestens einen der oben genannten schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffe in einer wässrigen molekular-dispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids dispergiert.

45 Unter dem Begriff Dispergieren ist besonders bevorzugt die Herstellung wässriger Suspensionen sowie wässriger Emulsionen zu verstehen. Ganz besonders bevorzugt handelt es sich beim

## 17

Dispergierschritt a) um die Herstellung einer Suspension mindestens eines der o.g. festen Wirkstoffe in einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, bei der die dispergierte Phase mindestens einen  
5 der Wirkstoffe als nanopartikuläre Teilchen enthält.

Als proteinhaltige Schutzkolloide eignen sich erfindungsgemäß sowohl wasserlösliche als auch wasserquellbare Proteine tierischen oder auch pflanzlichen Ursprungs. Als bevorzugte Schutzkolloide  
10 seien Casein, Caseinat, Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, insbesondere sauer oder basisch abgebaute Gelatine mit Bloom-Zahlen im Bereich von 0 bis 250, beispielsweise Gelatine A 100, A 200, B 100 und B 200 sowie niedermolekulare, enzymatisch abgebaute Gelatinetypen mit der Bloom-Zahl 0 und Molekulargewichten  
15 von 15000 bis 25000 D wie zum Beispiel Collagel A und Gelitasol P (Firma Stoess, Eberbach) sowie Mischungen dieser Gelatine-Sorten zu nennen. In manchen Fällen eignen sich aber auch Milchpulver, Vollmilch oder Magermilch als Schutzkolloide. Typische Vertreter für Pflanzenproteine sind Gluten, Zein, Soja- und Erbsenproteine.  
20 Besonders bevorzugte Schutzkolloide sind Casein und Caseinat.

Bezüglich näherer Einzelheiten zu den o.g. Schutzkolloiden wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131,  
25 veriesen.

Die Wasserlöslichkeit bzw. Wasserquellbarkeit der o.g. Polymere ist dabei abhängig von der Temperatur, vom pH-Wert sowie von der Ionenstärke der Lösung.

30

Unter dem Begriff Ausflockung sind solche Vorgänge in einem kolloidalen System gemeint, welche eine Abscheidung der in diesem System dispergierten Teilchen in Form von Flocken und somit den Übergang Sol/Gel bewirken. Die Ausflockung kann in der Regel  
35 durch Zusatz von Flockungshilfsmittel, Elektrolyten, Polyelektrolyten, entgegengesetzt geladenen Kolloiden oder durch Erhitzen und damit durch Denaturierung des Proteins erfolgen. Eine vorteilhafte Methode zur Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids im Verfahrensschritt b) ist gekennzeichnet durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert der im  
40 Bereich des isoelektrischen Punktes des als Schutzkolloid verwendeten Proteins liegt. Dieser Bereich umfasst erfindungsgemäß eine pH-Wert Einheit oberhalb und unterhalb des isoelektrischen Punktes, bevorzugt 0,5 pH-Wert Einheiten, besonders bevorzugt  
45 0,1 bis 0,2 pH-Wert Einheiten. Ganz besonders bevorzugt wird die Flockung durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert entsprechend dem isoelektrischen Punkt des als Schutzkolloid

verwendeten Proteins ausgelöst.

Die Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten organischen Lösungsmitteln  
5 kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Filtration oder Zentrifugation erfolgen.

Die Überführung in ein Trockenpulver kann dabei u.a. durch Sprühtrocknung, Gefriertrocknung oder Trocknung im Wirbelbett,  
10 gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Überzugsmaterials erfolgen. Als Überzugsmittel eignen sich u.a. Maisstärke, Kieselsäure oder auch Tricalciumphosphat.

Bei der Lyophilisation des abgetrennten Feststoffs können  
15 kryoprotektive Substanzen wie z.B. Trehalose oder Polyvinylpyrrolidone zugesetzt werden.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des o.g. Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man die im Verfahrensschritt a) her-  
20 gestellte Suspension vor der Ausflockung mahlt. In diesem Fall wird der Wirkstoff vor dem Mahlvorgang bevorzugt in kristalliner Form suspendiert.

Die Mahlung kann dabei in an sich bekannter Weise z.B. mit einer  
25 Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine über Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 0,2 bis 50  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 0,5 bis 30  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt 0,8 bis 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere 1,0 bis 10  $\mu\text{m}$   
30 aufweisen. Der Begriff  $D[4,3]$  bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür verwendeten  
35 Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding sowie in EP-A-0 498 824.

40 Eine ebenfalls bevorzugte Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass das Dispergieren in der Stufe a) folgende Schritte enthält:

45 a<sub>1</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder

## 19

- a<sub>2</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel und
- 5 a<sub>3</sub>) Mischen der nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltenen Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, wobei die hydrophobe Phase des Wirkstoffs als nanodisperse Phase entsteht.
- 10 Die in der Stufe a<sub>1</sub>) verwendeten wassermischbaren Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen. Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 %
- 15 wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet.
- 20 Der Begriff "ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für ein organisches Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit bei Normaldruck von weniger als 10 %. Als mögliche Lösungsmittel kommen
- 25 dabei u.a. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Carbonsäureester wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Methyl-, Ethyl- oder Isopropylacetat sowie Ether wie Methyl-tert. butylether in Frage. Bevorzugte,
- 30 mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel sind die folgenden Verbindungen aus der Gruppe, bestehend aus Dimethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Ethylacetat, Isopropylacetat und Methyl-tert. butylether.
- 35 Bei der Verwendung eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels gemäß Verfahrensschritt a<sub>2</sub>) kann es von Vorteil sein, die nach Verfahrensschritt a<sub>3</sub>) erhaltene Dispersion vor der Ausflockung des Proteins im Schritt b) von dem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - beispielsweise durch Destillation -
- 40 zu befreien.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass es sich bevorzugt um die Herstellung Carotinoid-haltiger Trockenpulver handelt.

45

Als besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß solche Carotinoid-haltigen Trockenpulver zu nennen, die die folgenden Wirkstoffe,

## 20

ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin enthalten.

5

Das für die o.g. Carotinoid-haltigen Trockenpulver ganz besonders bevorzugte Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

10

a) ein oder mehrere Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C löst,

15

b) die erhaltene Lösung mit einer wässrigen Casein- oder Caseinat-Lösung mischt,

20

c) das Casein oder Caseinat zusammen mit dem Carotinoid bei einem pH-Wert der Dispersion ausflockt, der im Bereich des isoelektrischen Punktes von Casein oder Caseinat liegt,

d) den ausgeflockten Feststoff vom Wasser und vom Lösungsmittel abtrennt und trocknet.

25

Die Herstellung der o.g. Carotinoid-haltigen Zubereitungen erfolgt in der Regel so, dass man mindestens ein Carotinoid in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 240°C, insbesondere 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter Druck, löst.

30

Da die Einwirkung hoher Temperaturen u.U. den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Carotinoid(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

35

40

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man anschließend direkt mit der gegebenenfalls gekühlten wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung des Caseins oder Caseinats in der Weise, dass sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

45

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Carotinoid(e) entsteht

als nanodisperse Phase.

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung zur oben genannten Dispergierung wird an dieser Stelle auf  
5 EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

Die im Verfahrensschritt c) durchgeführte Ausflockung des Caseins oder Caseinats erfolgt insbesondere bei einem pH-Wert der Dispersion im Bereich von 4,0 bis 5,5, bevorzugt im Bereich von  
10 4,4 bis 5,2, besonders bevorzugt im Bereich von 4,6 bis 5,0, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 4,7 bis 4,9. Am meisten bevorzugt ist die Ausflockung des Caseins oder Caseinats bei pH 4,8.

Als vorteilhafte Schutzkolloide werden nieder- und/oder hochmole-  
15 kulares Casein oder Caseinat oder Mischungen davon verwendet. Bevorzugt verwendet man Na-Caseinat mit einem Molekulargewicht von 10000 bis 100000, besonders bevorzugt mit einem MW von 20000 bis 60000, beispielsweise Na-Caseinat der Fa. Lacto Bretagne Associés S.A. (Frankreich) mit einem MW von ca. 38000.

20 Einzelheiten zum eingesetzten Casein/Caseinat finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition, 1998 Electronic Release, Chapter 11.1., Wiley-VCH, Weinheim, Germany sowie in CD Römpp Chemie Lexikon-Version 1.0, Stuttgart/New York:  
25 Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur.

Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes kann es in einigen Fällen zweckmäßig sein, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glu-  
30 cose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie  $\alpha$ -Tocopherol, t-Butylhydroxytoluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxy-  
35 quin zuzusetzen. Sie können entweder der wässrigen oder der Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Wirkstoffen in der Lösungsmittel-Phase gelöst.

40 Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis  
45 300 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf den/die Wirkstoff(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der



wässrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Die Erfindung betrifft auch feste Zubereitungen mindestens eines der oben genannten, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittel-  
5 bereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffe, erhältlich nach einem der eingangs genannten Verfahren.

10 Bevorzugt sind dabei feste Zubereitungen, enthaltend mindestens einen, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoff.

15 Der Wirkstoffgehalt in den erfindungsgemäßen Trockenpulvern liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 1,0 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 bis 70 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 65 Gew.-%.

20 Als die bevorzugten festen Zubereitungen sind in diesem Zusammenhang Carotinoid-haltige Trockenpulver zu nennen, insbesondere solche Trockenpulver, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin,  
25 Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.

In wässrigen Systemen - außerhalb des pH-Wertes des isoelektrischen Punktes des verwendeten proteinhaltigen Schutzkolloids - lassen sich die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen  
30 wieder problemlos redispergieren.

Die erfindungsgemäßen Trockenpulver eignen sich insbesondere als Zusatz zu Lebens- und Tierfuttermitteln sowie als Zusatz zu kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen. Typische Einsatzgebiete für die Carotinoid-haltigen Trockenpulver im Tier-  
35 futtermittelbereich sind beispielsweise die Fischpigmentierung in der Aquakultur sowie die Eidotter- und Broilerhautpigmentierung in der Geflügelzucht.

40 Für die oben genannte Verwendung werden die Trockenpulver vorteilhafterweise in Form öligter Suspensionen eingesetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch ölige Suspensionen, enthaltend als disperse Phase mindestens einen,  
45 von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhüllten, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasser-

## 23

löslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoff, mit der Maßgabe, dass die öligen Suspensionen keine wasserlöslichen Vitamine enthalten.

- 5 Bei den o.g. wasserlöslichen Vitaminen handelt es sich insbesondere um Ascorbinsäure und deren Salze wie Natriumascorbat sowie Vitamin C-Derivate wie Natrium-, Calcium- oder Magnesiumascorbyl-2-monophosphat oder Calcium-ascorbyl-2-polyphosphat, Calcium-pantothenat, Panthenol, Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) - als
- 10 Hydrochlorid, Nitrat oder Pyrophosphat, Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) und deren Phosphate, Vitamin B<sub>6</sub> und Salze, Vitamin B<sub>12</sub>, Biotin, Folsäure und Folsäurederivate wie Tetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, Nicotinsäure und Nicotinsäureamid.
- 15 Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen öligen Suspensionen ist dadurch gekennzeichnet, dass sie als disperse Phase feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische
- 20 und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs enthalten, die erhältlich sind durch
- a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten
- 25 Wirkstoffe in einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
- b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion
- 30 und
- c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln
- 35 und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.

Bevorzugt sind außerdem solche öligen Suspensionen, die als Wirkstoff mindestens ein Carotinoid enthalten.

- 40 Die Carotinoide, die im Rahmen der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, aus natürlichen Quellen oder synthetisch zugänglichen Vertreter dieser Stoffklasse. Darunter sind z.B. folgende Verbindungen zu verstehen:  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Echinenon, Bixin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,
- 45  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, einzeln oder als Mischung. Bevorzugt sind mindestens ein Carotinoid aus der



## 24

Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin. Als besonders bevorzugte Carotinoide sind Astaxanthin und Canthaxanthin zu nennen, 5 ganz besonders bevorzugt wird Astaxanthin verwendet.

Als Schutzkolloide kann die disperse Phase neben den bereits genannten proteinhaltigen Verbindungen - beispielsweise Gelatine wie Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, Gelatinehydrolysate, 10 Casein, Caseinat, Molkeprotein und Pflanzenproteine auch Stärke, Dextrin, Pektin, Gummi-Arabikum, modifizierte Stärke wie z.B. Na-Octenyl-succinat-Stärke, hochamylasehaltige Stärke (wie z.B. Hylon<sup>®</sup>, Fa. National Starch), einzeln oder als Mischungen enthalten. Typische Vertreter für Pflanzenproteine sind Gluten, 15 Zein, Soja-, Reis-, Kartoffel- und Erbsenproteine. Es können aber auch Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Alginat eingesetzt werden. Als bevorzugte Schutzkolloide seien mindestens ein proteinhaltiges Schutzkolloid aus der Gruppe, bestehend aus 20 Casein, Caseinat, Sojaprotein, Sojaproteinhydrolysate, Schweine- und Fischgelatine oder eine modifizierte Stärke genannt.

Bezüglich näherer Einzelheiten zu den o.g. Schutzkolloiden wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of 25 Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, verwiesen.

Die Schutzkolloide können zur Verbesserung ihrer Eigenschaften mit Emulgatoren kombiniert werden.

30

Die erfindungsgemäßen öligen Formulierungen, insbesondere die Carotinoid-haltigen öligen Suspensionen zeichnen sich u.a. auch dadurch aus, dass sie einen Wassergehalt von 0,1 bis 6 Gew.-%, bevorzugt von 0,2 bis 4 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,5 bis 35 3 Gew.-% aufweisen.

Die mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  der dispersen Phase der öligen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 0,2 bis 50  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 0,5 bis 30  $\mu\text{m}$ , ganz besonders be- 40 vorzugt 0,8 bis 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere im Bereich von 1,0 bis 10  $\mu\text{m}$ . Der Begriff  $D[4,3]$  bezeichnet in diesem Zusammenhang den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

45 Die bevorzugten Carotinoid-haltigen öligen Suspensionen sind ferner dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Carotinoid in amorpher oder teilmorpher Form vorliegt. Die anhand von Röntgen-

## 25

beugungsdiagrammen ermittelten amorphen Anteile der Carotinoide liegen im Bereich von 30 bis 100 %, bevorzugt im Bereich von 40 bis 99 %, besonders bevorzugt von 60 bis 98 %, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 70 bis 95 %.

5

Durch den hohen Amorphizitätsgrad der Wirkstoffe, speziell der Carotinoide, in den öligen Suspensionen zeigen diese Formulierungen eine besonders hohe Bioverfügbarkeit, verknüpft mit einer sehr guten Farbausbeute bei der Pigmentierung beispielsweise von Eidottern oder Fischen wie z.B. von Lachsen.

Der Gehalt an Wirkstoffen in den öligen Suspensionen liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,2 und 30 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt zwischen 1,0 und 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der öligen Suspension.

Das verwendete Dispersionsmittel kann bei 20°C fest oder flüssig sein und kann sowohl synthetischen, mineralischen, pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs sein. Typische Vertreter sind u.a. Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren, Speisetalg, Oleostearin sowie Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride, mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang essbare, bei 20°C flüssige Öle wie Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl und Erdnussöl. Für den Food-/Pharmabereich zusätzlich von Vorteil sind die Ester mittelkettiger Triglyceride.

Je nach verwendetem Dispersionsmittel (Öl oder Hartfett) können die erfindungsgemäßen Suspensionen sowohl in fließfähiger Form als fest/flüssig-System als auch in Abhängigkeit von ihrer Viskosität und vom Schmelzpunkt des Dispersionsmittels in fester Form, d.h. als heterogenes fest/fest-Stoffsystem vorliegen.

Zur Vermeidung von Sedimentationen der Carotinoid-haltigen Teilchen in den öligen Zubereitungen - beispielsweise bei längerer Lagerung - sind in einigen Fällen auch die bereits oben genannten Hartfette (z.B. Speisetalg oder Oleostearin) als Dispersionsmittel bevorzugt.

## 26

Die Menge des Dispersionsmittels beträgt im allgemeinen 20 bis 99,9 Gew.-%, bevorzugt 50 bis 99 Gew.-%, besonders bevorzugt 55 bis 97 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 60 bis 99 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der öligen Suspension.

5

In manchen Fällen kann es erforderlich sein, dass die öligen Suspensionen außerdem Hilfsstoffe, wie z.B. Verdicker, Hartfette, Chelatbildner, wie z.B. Alkali- oder Erdalkalisalze der Citronensäure, Phytinsäure oder Phosphorsäure enthalten und/oder

10 Emulgatoren enthalten.

Als Emulgatoren bzw. Solubilisatoren können beispielsweise Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin ver-

15 wendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls Ölige Suspensionen, enthaltend als disperse Phase feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder  
20 für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs, die erhältlich sind durch

a) Lösen oder Dispergieren mindestens eines der oben genannten  
25 Wirkstoffe in einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,

b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion

30

und

c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und  
35 anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.

Im Falle der öligen Suspensionen, die als disperse Phase die oben beschriebenen ausgeflockten Feststoffe enthalten, beträgt die Menge des Dispersionsmittels im allgemeinen 50 bis 99,9 Gew.-%,  
40 bevorzugt 70 bis 99,8 Gew.-%, besonders bevorzugt 80 bis 99,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 90 bis 99 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der öligen Dispersion.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Her-  
45 stellung Carotinoid-haltiger öliger Suspensionen, bevorzugt öliger Suspensionen, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Carotinoid aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,

## 27

$\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Echinenon, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 5 a) ein Trockenpulver, enthaltend mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid in mindestens einem Öl bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100  $\mu$ m mahlt oder
- 10 b) ein Trockenpulver, enthaltend mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100  $\mu$ m mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend in mindestens einem Öl suspendiert oder
- 15 c) eine Carotinoid-haltige Suspension, enthaltend als feste, disperse Phase mindestens ein von einem oder mehreren Schutzkolloiden umhülltes Carotinoid und als Dispersionsmittel Wasser oder ein Gemisch aus Wasser und einem wassermischbaren
- 20 Lösungsmittel, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100  $\mu$ m mahlt, die feste Phase anschließend vom Wasser bzw. vom Wasser/Lösungsmittel-Gemisch befreit und die so erhaltenen gemahlenen Partikel in mindestens einem Öl suspendiert.

25

Die Mahlung kann in allen drei Verfahrensvarianten in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine über Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße

30 D[4,3] von 0,1 bis 100  $\mu$ m, bevorzugt 0,2 bis 50  $\mu$ m, besonders bevorzugt 0,5 bis 30  $\mu$ m, ganz besonders bevorzugt 0,8 bis 20  $\mu$ m, insbesondere 1,0 bis 10  $\mu$ m aufweisen.

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür eingesetzten

35 Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding.

Die in der Verfahrensvariante c) verwendeten wassermischbaren

40 Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen. Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter

45 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Iso-propanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propyl-

ether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet.

Die Abtrennung des Wassers bzw. Wasser/Lösungsmittelgemisches im Verfahren c) kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise  
5 durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck erfolgen. Die Destillation wird in der Regel nach der Mahlung durchgeführt, sie kann aber auch schon im Verlauf des Mahlprozesses erfolgen.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem als Dispersionsmittel verwendeten Öl um ein bei 20°C flüssiges, essbares Öl oder um ein bei 20°C festes Hartfett handelt.

15 Nähere Einzelheiten zu den verwendeten Schutzkolloiden und Dispersionsmitteln finden sich in der bereits eingangs erfolgten Beschreibung zu den öligen Suspension.

Als Trockenpulver für die Mahlung können in der Regel alle aus  
20 dem Stand der Technik bekannten, festen Zubereitungen verwendet werden, in denen mindestens ein von einem Schutzkolloid umhülltes Carotinoid enthalten ist.

Bevorzugt sind die gemäß EP-A-0 065 193, EP-A-0 832 569,  
25 DE-A-199 19 751, WO 98/26008, EP-A-0 937 412 sowie in WO 91/062292 und WO 94/19411 hergestellten Trockenpulver zu nennen.

Die in EP-A-0 065 193 beschriebenen Carotinoid-Trockenpulver  
30 sind erhältlich nach einem Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Carotinoid in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen kurzzeitig löst, aus der erhaltenen Lösung sofort durch schnelles Mischen mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids das Carotinoid  
35 in kolloid-disperser Form ausfällt und die erhaltene Dispersion in ein Trockenpulver überführt.

Gemäß EP-A-0 832 569 erhält man durch Tempern der nach EP-A-0 065 193 hergestellten Dispersion bei einer Temperatur  
40 zwischen 40°C und 90°C und anschließende Sprühtrocknung ein Carotinoid Trockenpulver, in dem die Wirkstoffpartikel weitgehend röntgenamorph vorliegen.

## 29

Die in DE-A-199 19 751 beschriebenen Trockenpulver enthalten mindestens ein Xanthophyll aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lutein und Zeaxanthin, das in einer Matrix aus Casein als Schutzkolloid eingebettet ist.

5

Die in WO 98/26008 beschriebenen Trockenpulver enthalten mindestens ein Xanthophyll, das in einer Matrix aus einem Gemisch nieder- und hochmolekularer Schutzkolloide eingebettet ist.

- 10 EP-A-0 937 412 betrifft pulverförmige Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich durch a) Suspendieren eines Carotinoids in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Antioxidans und/oder Öls; b) Erhitzen dieser Suspension auf eine Temperatur im Bereich von 100 bis 250°C;
- 15 c) Mischen der nach b) erhaltenen Lösung mit einer wässrigen Schutzkolloid-Lösung bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C; d) Abtrennung des organischen Lösungsmittels und Überführung der Dispersion in ein Trockenpulver.
- 20 Die in WO 91/062292 offenbarten Trockenpulver sind erhältlich durch Mahlen der Carotinoide in einer wässrigen Schutzkolloid-Lösung und anschließende Sprühtrocknung der gemahlten wässrigen Carotinoid-Suspension.
- 25 In WO 94/19411 werden kristalline Carotinoide in Gegenwart einer wässrigen Schutzkolloid-Lösung gemahlen, durch kurzzeitiges Erhitzen bis zum Schmelzpunkt in eine amorphe Modifikation überführt und anschließend sprühgetrocknet.
- 30 Nähere Einzelheiten zur Herstellung dieser Trockenpulver finden sich in den Beschreibungen der o.g. Schriften.

Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen öligen Suspensionen eingesetzten Carotinoid-Trockenpulver können neben den Schutz-

- 35 kolloiden weitere Hilfsstoffe wie Weichmacher, Emulgatoren und/oder Stabilisatoren enthalten.

Als Weichmacher verwendet man Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder

- 40 Glycerin.

Das Verhältnis Schutzkolloid und Weichmacher zu Carotinoid wird im allgemeinen so gewählt, dass das Trockenpulver zwischen 0,5 und 65 Gew.-%, bevorzugt zwischen 1 und 25 Gew.-% Carotinoid, 10

45 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% eines Schutzkolloids, 20 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 30 bis 60 Gew.-% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers,



## 30

sowie gegebenenfalls untergeordnete Mengen eines Stabilisators enthält.

Zur Erhöhung der Stabilität des Carotinoide gegen oxidativen  
5 Abbau kann es vorteilhaft sein, 0 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 7,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Trockenpulver, eines oder mehrerer Stabilisatoren wie  $\alpha$ -Tocopherol, t-Butylhydroxytoluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxyquin zuzusetzen.

10

Als Emulgatoren können beispielsweise Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin in einer Konzentration von 0 bis 200 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 150 Gew.-%, besonders bevorzugt  
15 10 bis 80 Gew.-%, bezogen auf die Carotinoide im Trockenpulver vorliegen.

Im Falle einer Mischung von Carotinoiden ist es bei dem erfindungsgemäßen Mahlverfahren möglich, alle in der Suspension  
20 verwendeten Komponenten als Gesamtmischung zu mahlen. Es kann aber auch jedes einzeln zu mahlende Carotinoid in hoher Konzentration in dem zu verwendenden Öl gemahlen werden. Die Endzubereitung ergibt sich dann durch eine Abmischung der jeweiligen Einzelsuspensionen.

25

Die erfindungsgemäßen öligen Suspensionen können vor der Anwendung durch Zusatz von Fetten oder Ölen auf die jeweilige Gebrauchskonzentration verdünnt werden. Die Verdünnung kann beispielsweise unter Rühren bei erhöhten Temperaturen wie z.B.  
30 30 bis 80°C erfolgen.

Die oben genannten Suspensionen eignen sich u.a. als Zusatzstoff zu Tierfuttermitteln und Lebensmittelzubereitungen bzw. Mischfutter, als Mittel für die Herstellung pharmazeutischer  
35 und kosmetischer Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungspräparaten im Human- und Tierbereich.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermittelzusatz in der Tierernährung einsetzen, beispielsweise durch Einmischen  
40 in Futtermittelpellets bei der Extrusion oder zum Auftragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere durch direktes Aufsprühen der erfindungsgemäßen Suspensionen,  
45 gegebenenfalls nach Verdünnung mit Ölen, beispielsweise auf Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application".

## 31

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht darin, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

- 5 Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung und Färbung von Getränken, Milchprodukten  
10 wie Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für dekorative Körperpflegemittel beispielsweise in Form einer  
15 Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und  
20 kosmetische Zubereitungen, enthaltend die eingangs beschriebenen öligen Suspensionen.

Bevorzugt richtet sich die Erfindung auf Tierfuttermittel, insbesondere auf Futtermittelpellets, die mit den Suspensionen  
25 beladen werden.

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Suspension enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie bevorzugt Hart- und Weich-  
30 gelatinekapseln zu verstehen.

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere dekorative Körperpflegemittel  
35 wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme sowie Lotionen.

Im Falle der eingangs beschriebenen, UV-Licht absorbierenden Wirkstoffen (Lichtschutzmitteln) eignen sich die erfindungs-  
40 gemäßen Lichtschutzmittel-haltigen festen Zubereitungen sowie die daraus hergestellten öligen Dispersionen auch als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen Sonnenstrahlen aber auch gegen künstliches Licht, welches hohe  
45 UV-Anteile aufweist, allein oder zusammen mit für kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-Bereich absorbierenden Verbindungen. Die kosmetischen und pharma-



zeutischen Zubereitungen als solche werden zugleich natürlich auch stabilisiert, um möglichst lange wirksam zu bleiben.

- Demgemäß sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung
- 5 Lichtschutzmittel enthaltende kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen UV-Licht im Bereich von 280 bis 400 nm, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem kosmetisch oder pharmazeutisch geeigneten Träger als photostabile UV-Filter wirksame Mengen
- 10 einer Formulierung schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher organischer UV-Filtersubstanzen - allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-A- und UV-B-Bereich absorbierenden Verbindungen - enthalten, wobei es sich bei den Formulierungen um die eingangs
- 15 genannten erfindungsgemäßen festen Zubereitungen oder den daraus hergestellten öligen Dispersionen handelt.

- Die Menge an schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher organischer UV-Filtersubstanz in Form der erfindungsgemäßen
- 20 Formulierungen, die in den kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt wird, liegt im Bereich von 0,05 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Menge der kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitung.

- 25 Die Lichtschutzmittel enthaltenden kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sind in der Regel auf der Basis eines Trägers, der mindestens eine Ölphase enthält. Es sind aber auch Zubereitungen allein auf wässriger Basis möglich. Demgemäß kommen
- 30 Öle, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen, Cremes und Pasten, Lippenchutzstiftmassen oder fettfreie Gele in Betracht.

- Als Emulsionen kommen u.a. auch O/W-Makroemulsionen, O/W-Mikroemulsionen oder O/W/O-Emulsionen mit in dispergierter Form vor-
- 35 liegenden aminosubstituierten Hydroxybenzophenonen der Formel I in Frage, wobei die Emulsionen durch Phaseninversionstechnologie, gemäß DE-A-197 26 121 erhältlich sind.

- Übliche kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze in Betracht
- 40 kommen können, sind z.B. Co-Emulgatoren, Fette und Wachse, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Duftstoffe, Farbstoffe, Perlglanzmittel, Konservierungsmittel, Pigmente, Elektrolyte (z.B. Magnesiumsulfat) und pH-Regulatoren. Als Co-Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte
- 45 W/O- und daneben auch O/W-Emulgatoren wie etwa Polyglycerinester, Sorbitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride; als Wachse sind u.a. Bienen-

wachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen zu nennen. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise vernetzte Polyacrylsäuren und deren Derivate, Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner Fettalkohole, Monoglyceride und Fettsäuren, Polycrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Pflanzenextrakte, Eiweißhydrolysate und Vitaminkomplexe zu verstehen. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Hydrocolloide wie Chitosan, mikrokristallines Chitosan oder quaternisiertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate und ähnliche Verbindungen. Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Formaldehydlösung, p-Hydroxybenzoat oder Sorbinsäure. Als Perlglanzmittel kommen beispielsweise Glycoldistearinsäureester wie Ethylenglycoldistearat, aber auch Fettsäuren und Fettsäuremonoglycolester in Betracht. Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, veröffentlicht im Verlag Chemie, Weinheim, 1984, zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentration von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Ein zusätzlicher Gehalt an Antioxidantien ist im allgemeinen bevorzugt. So können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhafterweise werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thiorodoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl-, und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide,

## 34

Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg),  
5 ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Biliburin, Biliverdin, EDTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure,  
10 Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und deren Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherol und Derivate (z.B. Vitamin-E-Acetat, Tocotrienol), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-Palmitat) sowie Koniferylbenzoat des  
15 Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate  
20 (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid).

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Ver-  
25 bindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 bis 20 Gew.-%, insbesondere 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Anti-  
30 oxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A und/oder dessen Derivate bzw. Carotinoide das  
35 oder die Antioxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Übliche Ölkomponenten in der Kosmetik sind beispielsweise  
40 Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride, mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

45 Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 80, vorzugsweise 6 bis 40 Gew.-% und der nicht wässrige Anteil ("Aktivsubstanz") 20 bis 80, vorzugsweise 30 bis 70 Gew.-%

## 35

- bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann in an sich bekannter Weise, d.h. beispielsweise durch Heiß-, Kalt-, Heiß-Heiß/Kalt- bzw. PIT-Emulgierung erfolgen. Hierbei handelt es sich um ein rein mechanisches Verfahren, 5 eine chemische Reaktion findet nicht statt.

Solche Sonnenschutzpräparate können demgemäß in flüssiger, pastöser oder fester Form vorliegen, beispielsweise als Wasser-in-Öl-Cremes, Öl-in-Wasser-Cremes und -Lotionen, Aerosol-Schaum- 10 cremes, Gele, Öle, Fettstifte, Puder, Sprays oder alkoholisch-wässrige Lotionen.

Schließlich können weitere an sich bekannte im UV-Bereich absorbierenden Substanzen mitverwendet werden, sofern sie im 15 Gesamtsystem der erfindungsgemäß zu verwendenden Kombination aus UV-Filtern stabil sind.

Der größte Teil der Lichtschutzmittel in den zum Schutz der menschlichen Epidermis dienenden kosmetischen und pharma- 20 zeutischen Zubereitungen besteht aus Verbindungen, die UV-Licht im UV-B-Bereich absorbieren d.h. im Bereich von 280 bis 320 nm. Beispielsweise beträgt der Anteil der erfindungsgemäß zu verwendenden UV-A-Absorber 10 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge von UV-B und UV-A 25 absorbierenden Substanzen.

Als UV-Filtersubstanzen, die in Kombination mit den erfindungsgemäß zu verwendenden Formulierungen angewandt werden, kommen beliebige UV-A- und UV-B-Filtersubstanzen in Betracht. Beispiels- 30 weise sind zu nennen:

Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
1	4-Aminobenzoessäure	150-13-0
35 2	3-(4'-Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-methylsulfat	52793-97-2
3	3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat (Homosalatum)	118-56-9
4	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Oxybenzonum)	131-57-7
40 5	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre Kalium-, Natrium- u. Triethanolaminsalze	27503-81-7
6	3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-methansulfonsäure) und ihre Salze	90457-82-2
45 7	4-Bis(polyethoxy)amino-benzoessäurepolyethoxy-ethylester	113010-52-9
8	4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethylhexylester	21245-02-3

	9	Salicylsäure-2-ethylhexylester	118-60-5
	10	4-Methoxy-zimtsäure-2-isoamylester	71617-10-2
	11	4-Methoxy-zimtsäure-2-ethylhexylester	5466-77-3
5	12	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfon- (Sulisobenzonum) und das Natriumsalz	4065-45-6
	13	3-(4'-Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und Salze	58030-58-6
	14	3-Benzylidenbornan-2-on	16087-24-8
	15	1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenylpropan-1,3-dion	63260-25-9
	16	4-Isopropylbenzylsalicylat	94134-93-7
10	17	2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin	88122-99-0
	18	3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester	104-98-3
	19	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäureethylester	5232-99-5
15	20	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2'-ethylhexylester	6197-30-4
	21	Menthyl-o-aminobenzoate oder: 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-2-aminobenzoate	134-09-8
	22	Glyceryl p-aminobenzoat oder: 4-Aminobenzoessäure-1-glyceryl-ester	136-44-7
20	23	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone)	131-53-3
	24	2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexonon)	1641-17-4
	25	Triethanolamin Salicylat	2174-16-5
25	26	Dimethoxyphenylglyoxalsäure oder: 3,4-dimethoxy-phenyl-glyoxal-saures Natrium	4732-70-1
	27	3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze	56039-58-8
	28	4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan	70356-09-1
	29	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon	131-55-5
30	30	2,2'-Methylen-bis-[6(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol]	103597-45-1
	31	2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Na-Salz	180898-37-7
	32	2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin	187393-00-6
35	33	3-(4-Methylbenzyliden)-campher	36861-47-9
	34	4-Bis(polyethoxy)paraaminobenzoessäurepolyethoxyethylester	113010-52-9
	35	2,4-Dihydroxybenzophenon	131-56-6
40	36	2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat	3121-60-6

Auch polymere oder polymergebundene Filtersubstanzen können erfindungsgemäß verwendet werden.

- 45 Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können vorteilhafterweise außerdem anorganische Pigmente auf Basis von Metalloxiden und/oder anderen in Wasser



## 37

schwerlöslichen oder unlöslichen Metallverbindungen, insbesondere der Oxide des Titans ( $\text{TiO}_2$ ), Zinks ( $\text{ZnO}$ ), Eisens (z.B.  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), Zirkoniums ( $\text{ZrO}_2$ ), Siliciums ( $\text{SiO}_2$ ), Mangans (z.B.  $\text{MnO}$ ), Aluminiums ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), Cers (z.B.  $\text{Ce}_2\text{O}_3$ ), Mischoxiden der entsprechenden Metalle sowie Abmischungen aus solchen Oxiden enthalten. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis  $\text{TiO}_2$  und  $\text{ZnO}$ .

Es ist besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, wenngleich nicht zwingend, wenn die anorganischen Pigmente in hydrophober Form vorliegen, d.h. dass sie oberflächlich wasserabweisend behandelt sind. Diese Oberflächenbehandlung kann darin bestehen, dass die Pigmente nach an sich bekannter Weise, wie in DE-A-33 14 742 beschrieben, mit einer dünnen hydrophoben Schicht versehen sind.

Zum Schutz menschlicher Haare vor UV-Strahlen können die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel-Formulierungen in Shampoos, Lotionen, Gelen, Haarsprays, Aerosol-Schaumcremes oder Emulsionen in Konzentrationen von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 7 Gew.-% eingearbeitet werden. Die jeweiligen Formulierungen können dabei u.a. zum Waschen, Färben sowie zum Frisieren der Haare verwendet werden.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Formulierungen zeichnen sich in der Regel durch ein besonders hohes Absorptionsvermögen im Bereich der UV-A-Strahlung mit scharfer Bandenstruktur aus. Weiterhin sind sie gut in kosmetischen Ölen löslich und lassen sich leicht in kosmetische Formulierungen einarbeiten. Die mit den Formulierungen hergestellten Emulsionen zeichnen sich besonders durch ihre hohe Stabilität, die Formulierungen I selber durch ihre hohe Photostabilität aus, und die damit hergestellten Zubereitungen durch ihr angenehmes Hautgefühl aus.

Die UV-Filterwirkung der erfindungsgemäßen Formulierungen kann auch zur Stabilisierung von Wirk- und Hilfsstoffen in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen ausgenutzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich durch ein besonders hohes Absorptionsvermögen im Bereich der UV-B-Strahlung mit scharfer Bandenstruktur und hohen Lichtschutzfaktoren aus.

Insbesondere der hohe Lichtschutzfaktor der Zubereitungen, der bereits bei niedrigen Konzentrationen an UV-absorbierenden Wirkstoffen gemessen wurde, war überraschend.

## 38

In dem nachfolgenden Beispiel wird die Herstellung der erfindungsgemäßen festen Zubereitungen sowie der öligen Suspensionen näher erläutert.

## 5 Beispiel 1

## Astaxanthin-Trockenpulver

45 g kristallines Astaxanthin wurden bei Raumtemperatur in 375 g  
10 eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs suspendiert. Diese  
Wirkstoffsuspension wurde dann auf 96°C erwärmt und bei einer  
Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/  
Wasser-Azeotrop der Temperatur 227 °C und einer Flussrate von  
2,7 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer Mischungs-  
15 temperatur von 169°C und bei einem Druck von 60 bar auflöste.  
Die so erhaltene Wirkstofflösung wurde dann mit einer wässrigen  
Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat in 12 l  
destilliertem Wasser, in der der pH-Wert mit 18 mL 1 M NaOH auf  
pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 56,1 kg/h  
20 vermischt.

Die bei der Mischung entstandenen nanopartikulären Wirkstoff-  
teilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße  
von 100 nm auf. Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit  
25 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-  
Teilchen ausgeflockt wurden. Nach Filtration der ausgeflockten  
Teilchen über einen Filtersack und anschließender Gefrier-  
trocknung erhielt man ein Trockenpulver mit einem Astaxanthin-  
Gehalt von 36 Gew.-%.

30

## Beispiel 2

## Astaxanthin-Trockenpulver

35 50 g kristallines Astaxanthin und 5,6 g Ethoxiquin wurden in  
416 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raum-  
temperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf  
97°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich  
mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 216°C  
40 und einer Flussrate von 2,7 kg/h vermischt, wobei sich Asta-  
xanthin bei einer Mischungstemperatur von 169°C bei einem Druck  
von 60 bar auflöste. Die Wirkstofflösung wurde anschließend mit  
einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 23,3 g  
Na-Caseinat in 14 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert  
45 mit 5 mL 1 M NaOH auf pH 8,3 eingestellt worden war, bei einer  
Flussrate von 55,6 kg/h vermischt.

## 39

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 116 nm auf. Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen aus-  
5 geflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert und der Filterkuchen getrocknet. Der erhaltene Feststoff wies einen Astaxanthin-Gehalt von 62 Gew.-% auf.

## Beispiel 3

10

## Lycopin-Trockenpulver

45 g kristallines Lycopin, 3,6 g Palmitinsäure und 6,6 g Tocopherol wurden bei Raumtemperatur in 388 g eines azeotropen Iso-  
15 propanol/Wasser-Gemischs suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 94°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,0 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 206°C und einer Flussrate von 3,3 kg/h vermischt, wobei sich Lycopin bei einer Mischungstemperatur von 171°C und bei  
20 einem Druck von 63 bar auflöste. Die so erhaltene Wirkstofflösung wurde mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat in 7 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 19 mL 1 M NaOH auf pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 33,8 kg/h vermischt.

25

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 125 nm auf. Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen aus-  
30 geflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert und gefriergetrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen Lycopin-Gehalt von 32 Gew.-% auf.

## Beispiel 4

35

 $\beta$ -Carotin-Trockenpulver

45 g  $\beta$ -Carotin, 3,6 g Ascorbylpalmitat und 6,6 g Tocopherol wurden in 388 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raum-  
40 temperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 96°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 210°C und einer Flussrate von 3,0 kg/h vermischt, wobei sich  $\beta$ -Carotin bei einer Mischungstemperatur von 170°C bei einem Druck von 62 bar  
45 auflöste. Die Wirkstofflösung wurde dann mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat in 7 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 18 mL 1 M NaOH auf



## 40

pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 35,5 kg/h vermischt.

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im  
5 Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 138 nm auf.  
Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf  
pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen aus-  
geflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert.  
Der Filterkuchen wurde anschließend über Gefriertrocknung  
10 getrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen  $\beta$ -Carotin-  
Gehalt von 32 Gew.-% auf.

## Beispiel 5

## 15 Astaxanthin-Trockenpulver (Saure Fahrweise)

45 g kristallines Astaxanthin und 4,5 g Vanillin wurden in 375 g  
eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur  
suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 98°C erwärmt  
20 und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem  
Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 230°C und einer  
Flussrate von 2,8 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei  
einer Mischungstemperatur von 171°C und bei einem Druck von 61 bar  
auflöste. Die Wirkstofflösung wurde sodann mit einer wässrigen  
25 Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat (Lacto  
Bretagne Associés) in 12 000 g destilliertem Wasser, in dem der  
pH-Wert mit 88 g 1 M HCl auf pH 2,9 eingestellt worden war, bei  
einer Flussrate von 55,2 kg/h vermischt.

30 Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im  
Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 1,2  $\mu$ m auf.  
Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit 1 M NaOH auf  
pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen  
geflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert.  
35 Der Filterkuchen wurde anschließend über Gefriertrocknung  
getrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen Astaxanthin-  
Gehalt von 35 Gew.-% auf.

## Beispiel 6

40

## Mahlung von Lycopin mit Caseinat

3,3 g kristallines Lycopin, 2,5 g Na-Caseinat und 0,33 g  
Ascorbylpalmitat wurden in 40 g VE-Wasser bei Raumtemperatur  
45 suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 3 g 1 M NaOH  
alkalisch gestellt. Die Wirkstoff-Suspension wurde dann zusammen  
mit ca. 200 g Zirkonoxid-Keramikhahlperlen vom Durchmesser 1 mm

## 41

in einer 100 ml-Glasflasche auf dem Red-Devil dispergiert. Nach einer Mahldauer von 3, 6 und 12 Stunden wurden Proben entnommen, um den Mahlfortschritt zu charakterisieren. Die mittleren Teilchengrößen zu diesen Zeiten betrugen 651 nm bei 5 67 % Varianz, 487 nm bei 50 % Varianz und 494 nm bei 55 % Varianz. Der pH-Wert der Endprobe betrug pH = 7,7 bei einem El/1-Wert von 136.

Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf 10 pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Nach Filtration über einen Filtersack wurde der Filterkuchen anschließend gefriergetrocknet.

## Beispiel 7

15

## Astaxanthin-Suspension in Öl

Zur Herstellung einer hochkonzentrierten öligen Astaxanthin-Suspension wurden 20 g des nach Beispiel 2 erhaltenen Astaxanthin-Trockenpulvers mit 1,0 g Ethoxiquin, 1,0 g Konservierungsmittel (BHT) und 4,0 g Emulgator (Span 65, Sigma) in 20 100 g Neutralöl (Delios SK, Grünau) mittels eines Ultra Turrax 5 Minuten lang suspendiert. Die erhaltene sedimentationsstabile Öl-Suspension hatte einen Astaxanthingehalt von 8,5 Gew.-%, bei 25 einer Sekundär-Teilchengröße von 34 µm.

## Beispiel 8

## Astaxanthin-Suspension in Öl

30

Zwei Kilogramm einer Mischung aus 30 Gew.-% eines Astaxanthin-haltigen Trockenpulvers (Lucantin® Pink 10%ig, BASF AG) und 70 Gew.-% Sojaöl wurden mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in 35 eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800-1200 µm) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension 40 wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 10 µm [ $D(0.9) < 10 \mu\text{m}$ ] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße  $D[4,3]$  von 5,2 µm.

45

## 42

Nach der Abtrennung von den Mahlkörpern wurde ein Teil der Suspension mit der 10 fachen Menge des verwendeten Öls verdünnt und über 12 h stengelassen. Weder die unverdünnte noch die verdünnte Suspension zeigten über diesen Zeitraum Sedimentations-  
5 erscheinungen.

10

15

20

25

30

35

40

45

Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen wasserlöslicher, schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher Wirkstoffe

## 5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserlöslichen, schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Wirkstoffs. Ferner betrifft die Erfindung ölige Suspensionen, in denen diese Zubereitungen als disperse Phase enthalten sind sowie die Verwendung dieser Zubereitungen als Zusatz zu Tierfuttermitteln, Lebensmitteln, Pharmazeutika und kosmetischen Präparaten.

20

25

30

35

40

45